

ORDIN nr. 1301 din 11 iulie 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](#)

Forma sintetică la data 26-iun-2020. Acest act a fost creat utilizând tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale politici, strategii și managementul calității în sănătate din cadrul Ministerului Sănătății Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 și al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008, având în vedere prevederile:

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

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

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

ministrul sănătății publice și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. 1

Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. [720/2008](#), denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 și 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2

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

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

b) cod de restricție - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricție se va stabili prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

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

Art. 3

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

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

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

(la data 05-dec-2008 Art. 3, alin. (3) modificat de Art. I din [Ordinul 1941/2008](#))

Art. 4

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

Art. 5

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

a) în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, și ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (**), (**)¹, (**)^{1Beta} și (**)^{1Omega} în sublistele A, B, C - secțiunile C1, C3 și sublista D;

b) în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naționale de sănătate și ale Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (**), (**)¹, (**)^{1Beta} și (**)^{1Omega} și în secțiunea C2 a sublistei C.

► (la data 27-apr-2017 Art. 5 modificat de Art. I, punctul 1. din Ordinul 475/2017)

Art. 6

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

Art. 7

Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății Publice, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, autoritățile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 8

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

Ministrul sănătății publice,
Gheorghe Eugen Nicolăescu
Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Vasile Ciurchea

ANEXA Nr. 1:

► (la data 31-aug-2018 anexa 1 a fost modificat de Ordinul 1053/2018)

► (la data 11-iul-2018 anexa 1 a fost modificat de Ordinul 873/2018)

PARTEA 1:

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	1	A001E	DCI ORLISTATUM
1.	2	A002C	DCI PALONOSETRONUM
1.	3	A003E	DCI SIBUTRAMINUM
1.	4	A004C	DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSETRONUM
1.	5	A005E	DCI PARICALCITOLUM
1.	6	A006E	DCI CALCITRIOLUM
1.	7	A007E	DCI ALFACALCIDOLUM
1.	8	A008E	DCI IMIGLUCERASUM
1.	9	A010N	DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
1.	10	A014E	DCI AGALSIDASUM BETA
1.	11	A015E	DCI INSULINUM LISPRO
1.	12	A016E	DCI INSULINUM ASPART
1.	13	A017E	DCI INSULINUM LISPRO
1.	14	A018E	DCI INSULINUM ASPART
1.	15	A020E	DCI TIAZOLINDIONE
1.	16	A021E	DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
1.	17	A022E	DCI SITAGLIPTINUM
1.	18	A023E	DCI INSULINUM DETEMIR
1.	19	A024E	DCI INSULINUM GLARGINE

1.	20	A025E	DCI	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	21	A026E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	22	A027E	DCI	COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)
1.	23	A028E	DCI	EXENATIDUM
1.	24	A029E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	25	A030Q	DCI	AGLUCOSIDASUM ALFA
1.	26	A031E	DCI	RIMONABANTUM
1.	27	AE01E		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT
1.	28	B008D		PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR
1.	29	B009I	DCI	CLOPIDOGRELUM
1.	30	B009N	DCI	EPOETINUM BETA
1.	31	B010N	DCI	EPOETINUM ALFA
1.	32	B010I	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE
1.	33	B011N	DCI	DARBEPOETINUM ALFA
1.	34	B013K		MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE
1.	35	B014I	DCI	SULODEXIDUM
1.	36	B015D	DCI	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
1.	37	B016I	DCI	DIOSMINUM
1.	38	BB01I	DCI	TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE
1.	39	BD01D	DCI	HEMOFILIE
1.	40	C001I	DCI	GINGKO BILOBA
1.	41	C002I	DCI	ALPROSTADILUM
1.	42	C003I	DCI	IVABRADINUM
1.	43	C004I	DCI	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
1.	44	C005I	DCI	SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ
1.	45	C008N	DCI	IRBESARTANUM
1.	46	CE01E		PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE
1.	47	CI01I	DCI	SILDENAFILUM, BOSENTANUM
1.	48	D001L	DCI	DERMATOCORTICOIZI
1.	49	G001C	DCI	CABERGOLINUM
1.	50	G002N	DCI	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
1.	51	G003N	DCI	FOLLITROPINUM ALFA
1.	52	G004N	DCI	GANIRELIXUM
1.	53	G005N	DCI	LEVONORGESTRELUM
1.	54	G006N	DCI	LUTROPINA ALFA
1.	55	G007N	DCI	TIBOLONUM
1.	56	G008N	DCI	FOLLITROPINUM BETA
1.	57	G009N	DCI	SOLIFENACINUM SUCCINAT
1.	58	G010N	DCI	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
1.	59	H002N	DCI	PREDNISONUM
1.	60	H003N	DCI	CINACALCET HIDROCLORID
1.	61	H004E	DCI	CETRORELIXUM
1.	62	H005E	DCI	LANREOTIDUM
1.	63	H006C	DCI	LANREOTIDUM
1.	64	H008E	DCI	OCTREOTIDUM
1.	65	H009E	DCI	SOMATROPINUM
1.	66	H010C	DCI	OCTREOTIDUM
1.	67	H011Q	DCI	SOMATROPINUM
1.	68	H012E	DCI	PEGVISOMANT
1.	69	J001G	DCI	IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
1.	70	J002N	DCI	RIBAVIRINUM
1.	71	J003N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
1.	72	J004N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
1.	73	J005N	DCI	LAMIVUDINUM
1.	74	J006N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2B
1.	75	J007N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	76	J008N	DCI	ENTECAVIRUM

1.	77	J009N	DCI	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
1.	78	J010D	DCI	CASPOFUNGINUM
1.	79	J012B	DCI	VORICONAZOLUM
1.	80	L001G	DCI	MITOXANTRONUM
1.	81	L002G	DCI	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ
1.	82	L003C	DCI	FULVESTRANTUM
1.	83	L004C	DCI	BEVACIZUMABUM
1.	84	L008C	DCI	IMATINIBUM-CML
1.	85	L012C	DCI	BORTEZOMIBUM
1.	86	L013E	DCI	TRIPTORELINUM
1.	87	L014C	DCI	RITUXIMABUM
1.	88	L015D	DCI	ANAGRELIDUM
1.	89	L016C	DCI	INTERFERON ALFA 2B
1.	90	L022B	DCI	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ
1.	91	L024C	DCI	ALEMTUZUMABUM
1.	92	L025C	DCI	CIPROTERONUM
1.	93	L026C	DCI	TRASTUZUMABUMUM
1.	94	L027N	DCI	CYCLOPHOSPHAMIDUM
1.	95	L028N	DCI	CICLOSPORINUM
1.	96	L029N	DCI	AZATHIOPRINUM
1.	97	L031C	DCI	ERLOTINIBUM
1.	98	L032C	DCI	FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM
1.	99	L033C	DCI	TRASTUZUMABUM
1.	100	L034K		BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ
1.	101	L035C	DCI	DASATINIBUM
1.	102	L037C	DCI	CETUXIMABUM
1.	103	L038C	DCI	SORAFENIBUM
1.	104	L039M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM
1.	105	L040M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum
1.	106	L041M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI
1.	107	L042C	DCI	SUNITINIBUM
1.	108	L043M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMAB
1.	109	L044L		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI BIOLOGICI
1.	110	L045M		PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)
	111	L046C	DCI	TEMOZOLOMIDUM
	112	L047C	DCI	PEMETREXEDUM
	113	L048C	DCI	FLUDARABINUM
	114	L049C	DCI	DOCETAXELUM
1.	115	L050C	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	116	LB01B	DCI	HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ COPIL
1.	117	LB02B	DCI	HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ/CIROZĂ HEPATICĂ ADULȚI
1.	118	M001M	DCI	ACIDUM ZOLENDRONICUM
1.	119	M002Q	DCI	ACIDUM PAMIDRONICUM
1.	120	M003M	DCI	TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)
1.	121	N001F	DCI	MEMANTINUM
1.	122	N002F	DCI	MILNACIPRANUM
1.	123	N003F	DCI	OLANZAPINUM
1.	124	N004F	DCI	RISPERIDONUM
1.	125	N005F	DCI	QUETIAPINUM
1.	126	N006F	DCI	AMISULPRIDUM
1.	127	N007F	DCI	ARIPIPAZOLUM

1.	128	N008F	DCI	CITALOPRAMUM
1.	129	N009F	DCI	ESCITALOPRAMUM
1.	130	N010F	DCI	TRAZODONUM
1.	131	N011F	DCI	TIANEPTINUM
1.	132	N012F	DCI	LAMOTRIGINUM
1.	133	N013F	DCI	VENLAFAXINUM
1.	134	N014F	DCI	DULOXETINUM
1.	135	N015F	DCI	FLUPENTIXOLUM
1.	136	N016F	DCI	CLOZAPINUM
1.	137	N017F	DCI	SERTINDOLUM
1.	138	N018F	DCI	ZIPRASIDONUM
1.	139	N019F	DCI	ZUCLOPENTIXOLUM
1.	140	N020G	DCI	DONEPEZILUM
1.	141	N021G	DCI	RIVASTIGMINUM
1.	142	N022G	DCI	GALANTAMINUM
1.	143	N024G	DCI	RILUZOLUM
1.	144	N025G		PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ
1.	145	N026F	DCI	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
1.	146	N028F	DCI	PALIPERIDONUM
1.	147	N030C		DURERE CRONICĂ DIN CANCER
1.	148	N032G	DCI	PREGABALINUM
1.	149	NG01G		PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI
	150	V001D	DCI	DEFEROXAMINUM
	151	V002D	DCI	DEFERASIROXUM
	152	V003D	DCI	SEVELAMER
	153	V004N	DCI	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE

***) Poziția nr. 62 va avea următorul cuprins:**

"1.|62|H005E|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE"

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 63 va avea următorul cuprins:**

"1.|63|H006C|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE"

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Pozițiile nr. 64, 66 și 68 se abrogă.**

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 104 va avea următorul cuprins:**

"1.|104|L039M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI **ETANERCEPTUM"**

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 4. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 106 va avea următorul cuprins:**

"1.|106|L041M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI **INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM"**

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 5. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 108 va avea următorul cuprins:**

"1.|108|L043M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI **INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM"**

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 6. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 116 va avea următorul cuprins:**

"1.|116|LB01B|DCI|HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB"

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 7. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Poziția nr. 117 va avea următorul cuprins:**

"1.|117|LB02B|DCI|HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC"

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 8. din [Ordinul 461/2010](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 65 cod (H009E) se abrogă.**

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 86 cod (L013E) se abrogă.**

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 119 cod (M002Q) se abrogă.**

(la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 361/2014](#))

***) Poziția nr. 47 cod (CI01I) se modifică și va avea următorul cuprins:**

► (la data 01-iul-2014 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 773/2014](#))

NR. ANEXA	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
"1.	47	CI01I	DCI
			Sildenafilum, Bosentanum, Ambrisentanum

***) După poziția nr. 167 se introduc 16 noi poziții, pozițiile nr. 168-183, conform anexelor nr. 2-17 din Ordinul 773/2014, care se vor publica în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 489 bis.**

► (la data 01-iul-2014 anexa 1, partea 1 completat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 773/2014](#))

***) După poziția nr. 183 se introduc 8 poziții noi, pozițiile nr. 184-191, conform anexelor nr. 21-28.**

► (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 1 completat de Art. I, punctul 22. din [Ordinul 275/2015](#))

***) După poziția 191 se introduce o nouă poziție, poziția 192, cu următorul cuprins:**

► (la data 27-oct-2015 anexa 1, partea 1 completat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 1317/2015](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
"1.	192	J05AX12	DCI
			DOLUTEGRAVIRUM

***) După poziția 192 se introduc zece noi poziții, pozițiile 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 și 202, cu următorul cuprins:**

► (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 1 completat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 1379/2015](#))

Nr. anexă	Cod protocol	Tip	Denumire
"1.	193	DCI	OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM
1.	194	B01AE07	DCI
1.	195	B01AF02	DCI
1.	196	J04AK05	DCI
1.	197	L01XC12	DCI
1.	198	L01XE11	DCI
1.	199	L01XE16	DCI
1.	200	L01XE23	DCI
1.	201	L02BX03	DCI
1.	202	R03DX05	DCI
			DABIGATRANUM ETEXILATUM
			APIXABANUM
			BEDAQUILINUM
			BRENTUXIMAB VEDOTIN
			PAZOPANIB
			CRIZOTINIBUM
			DABRAFENIBUM
			ABIRATERONUM
			OMALIZUMABUM

***) Protocoloalele corespunzătoare pozițiilor 3, 21, 22, 26 și 91 se abrogă.**

► (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 4, cod (A004C) DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSTRONUM se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	4	A004C	DCI
			ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (A007E): DCI ALFACALCIDOLUM se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) După poziția 14 se introduce o nouă poziție, poziția 14bis, cu următorul cuprins:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 completat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	14bis	A019E	DCI
			INSULINUM GLULIZINA"

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (A020E), DCI TIAZOLIDINDIONE se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 10. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	15	A020E	DCI
			PIOGLITAZONUM

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25, cod (A030Q) DCI AGLUCOSIDASUM ALFA se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 18. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	25	A030Q	DCI
			AGLUCOSIDASUM ALFA

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 59, cod (H002N) DCI PREDNISONUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 27. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 94, cod (L027N) DCI CYCLOPHOSPHAMIDUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 28. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 95, cod (L028N) DCI CICLOSPORINUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 29. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 96, cod (L029N) DCI AZATHIOPRINUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 30. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 101, cod (L035C) DCI DASATINIBUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 32. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 118, cod (M001M) DCI ACIDUM ZOLENDRONICUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 35. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (M003M) DCI TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 36. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

"NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	120	M003M	DCI
			ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE10) DCI EVEROLIMUS se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 47. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	177	L01XE10	DCI
			EVEROLIMUS (VOTUBIA)

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (A16AX07) DCI SAPROPTERINUM se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 48. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	182	A16AX07S	DCI
			SAPROPTERINUM

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (B03XA03) DCI METOXY-POLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA se modifică după cum urmează:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 54. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	190	B03XA03M	DCI
			METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (J04AK05) DCI BEDAQUILINUM, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 56. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) După poziția 202 se introduc 20 noi poziții, poziția 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221 și 222 cu următorul cuprins:**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 completat de punctul 59. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1	203	A10BH02	DCI	VILDAGLIPTINUM
1	204	A10BX10	DCI	LIXISENATIDUM
1	205	B01AF01	DCI	RIVAROXABANUM
1	206	C10BA06	DCI	COMBINAȚII (ROSVASTATINUM + EZETINIBUM)
1	207	H05AA02	DCI	TERIPARATIDUM
1	208	L01BC07	DCI	AZACITIDINUM
1	209	L01XC08	DCI	PANITUMUMABUM
1	210	L01XE10A	DCI	EVEROLIMUS (AFINITOR)
1	211	L01XE07	DCI	LAPATINIBUM
1	212	L01XE13	DCI	AFATINIBUM
1	213	L01XE14	DCI	BOSUTINIBUM
1	214	L01XE17	DCI	AXITINIBUM
1	215	L01XE27	DCI	IBRUTINIBUM
1	216	L01XX44	DCI	AFLIBERCEPTUM
1	217	L01XX46	DCI	OLAPARIBUM
1	218	L04AA31	DCI	TERIFLUNOMIDUM
1	219	L04AX02	DCI	TALIDOMIDUM
1	220	L04AX05	DCI	PIRFENIDONUM
1	221	R03AL05	DCI	COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)
1	222	DCI		COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 32, cod (B010I) DCI PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 38, cod (BB01I) DCI TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 21. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 40, cod (C001I) DCI GINGKO BILOBA, se abrogă.**

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 23. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

***) După poziția 222 se introduc trei noi poziții, pozițiile 223, 224 și 225, cu următorul cuprins:**

► (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE	
1.	223	L01XC15	DCI	OBINUTUZUMAB
1.	244	L01XE24	DCI	PONATINIBUM
1.	225	B02BX05	DCI	ELTROMBOPAG

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98, cod (L032C): DCI FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

Nr. anexă		Cod protocol	Tip	Denumire
	98	L032C	DCI	PEGFILGRASTIMUM

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 220, cod (L04AX05): DCI PIRFENIDONUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

Nr. anexă		Cod protocol	Tip	Denumire
	220	L014AE	DCI	FIBROZĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193: DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

Nr. anexă		Cod protocol	Tip	Denumire
	193	J05AX66	DCI	OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM

***) După poziția 225 se introduc doisprezece noi poziții, pozițiile 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236 și 237 cu următorul cuprins:**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 completat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

Nr. anexă		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	226	L01XE02	DCI	GEFITINIBUM
1.	227	L02BB04	DCI	ENZALUTAMIDUM
1.	228	J05AX65-G7	DCI	COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)
1.	229	J05AX65-G4	DCI	COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)
1.	230	L01XC17	DCI	NIVOLUMABUM
1.	231	L01XE15	DCI	VEMURAFENIBUM
1.	232	L01XE23-25	DCI	COMBINAȚII: DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM)
1.	233	B06AC02	DCI	ICATIBANTUM
1.	234	R03AL04	DCI	COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)
1.	235	R03AL06	DCI	COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)
1.	236	R03AC13	DCI	FORMOTEROLUM
1.	237	M01AE52	DCI	COMBINAȚII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (L04AA31): DCI TERFLUNOMIDUM se abrogă.**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 25. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111 cod (L046C): DCI TEMOZOLOMIDUM se abrogă.**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 114 cod (L049C): DCI DOCETAXELUM se abrogă.**

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

***) După poziția 237 se introduc două noi poziții, pozițiile 238 și 239 cu următorul cuprins:**

► (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1	238	A16AB10	DCI	VELAGLUCERASE ALFA
1	239	M09AX03	DCI	ATALUREN

***) După poziția 239 se introduc două noi poziții, pozițiile 240 și 241, cu următorul cuprins:**

► (la data 27-iul-2017 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 846/2017](#))

Nr. anexă		Cod protocol	Tip	Denumire
"1.	240	L01XC14	DCI	TRASTUZUMABUM EMTASINUM
1.	241	L01XE35	DCI	OSIMERTINIB

***) După poziția 241 se introduc cinci noi poziții, pozițiile 242, 243, 244, 245 și 246 cu următorul cuprins:**

► (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 1 modificat de Art. I din [Ordinul 1303/2017](#))

"NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	242	B01AC24	DCI	TICAGRELOR
1.	243	L01XX45	DCI	CARFILZOMIBUM
1.	244	A10BD08	DCI	COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)
1.	245	N06BX13	DCI	IDEBENONUM
1.	246	A10BD21	DCI	COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM)

► (la data 11-iul-2018 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 873/2018](#))

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
-----	-------	--------------	-----	----------

1.	247	L01XC13	DCI	Pertuzumabum
1.	248	L01XC18	DCI	Pembrolizumabum
1.	249	L01XC19	DCI	Blinatumomabum
1.	250	L01XC21	DCI	Ramucirumabum
1.	251	L01XC24	DCI	Daratumumabum
1.	252	L01XC27	DCI	Olaratumab
1.	253	L01XE33	DCI	Palbociclibum
1.	254	L01XX42	DCI	Panobinostatium
1.	255	L01XX52	DCI	Venetoclax
1.	256	L01XC11	DCI	Ipilimumabum
1.	257	M09AX07	DCI	Nusinersenum
1.	258	H01AC03	DCI	Mecaserninum
1.	259	A10BJ05	DCI	Dulaglutidum
1.	260	A10BK03	DCI	Empagliflozinum
1.	261	A16AX10	DCI	Eliglustat
1.	262	L01AA09	DCI	Bendamustinum

***) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 222, DCI COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) se modifică și va avea următorul cuprins:**

▶ (la data 11-iul-2018 anexa 1, partea 1 completat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 873/2018](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	222	C07FX05	DCI COMBINAȚII (METOPROLOLUM IVABRADINUM)

***) După poziția 262 se introduc cinci noi poziții, pozițiile 263, 264, 265, 266 și 267, cu următorul cuprins:**

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	263	L04AA26	DCI	BELIMUMABUM
1.	264	J06BA01	DCI	IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ
1	265	A10AE54	DCI	COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM)
1	266	L01CD04	DCI	CABAZITAXELUM
1	267	J05AX6	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC, CU MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

***) După poziția 267 se introduce o nouă poziție, poziția 268, cu următorul cuprins:**

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	268	L01XE12	DCI	VANDETANIBUM

***) După poziția 268 se introduce o nouă poziție, poziția 269, cu următorul cuprins:**

▶ (la data 24-iul-2019 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 1127/2019](#))

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	269	A16AB09	DCI	IDURSULFASUM

***) După poziția 269 se introduc 10 noi poziții, pozițiile 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278 și 279, cu următorul cuprins:**

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

NR.	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	270	L01XC02	DCI RITUXIMABUM
2.	271	L01XX50	DCI IXAZOMIB
3.	272	L01XE39	DCI MIDOSTAURINUM
4.	273	L01XC31	DCI AVELUMABUM
5.	274	L01BC59	DCI COMBINATI (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)
6.	275	L01XE28	DCI CERITINIBUM
7.	277	A16AX14	DCI MIGALASTATUM
8.	278	L04AC11	DCI SILTUXIMABUM

***) După poziția 277 se introduc 2 noi poziții, pozițiile 278 și 279, cu următorul cuprins:**(la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

NR.	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	278	A10BJ02	DCI LIRAGLUTIDUM
2.	279	A10AE06	DCI INSULINUM DEGLUDEC

***) După poziția 279 se introduce o nouă poziție, poziția 280, cu următorul cuprins:**(la data 04-feb-2020 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 138/2020](#))

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	280	J05AP	DCI	Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free)

***) După poziția 280 se introduc 25 noi poziții, pozițiile 281-305, cu următorul cuprins:**(la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 1 completat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	281	R03DX10	DCI BENRALIZUMABUM
2.	282	C09DX04	DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM
3.	283	J05AP56	DCI SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM
4.	284	C10AX14	DCI ALIROCUMABUM
5.	285	M05BX04	DCI DENOSUMAB (PROLIA)
6.	286	M05BX05	DCI BUROSUMABUM
7.	287	S01LA05	DCI AFLIBERCEPTUM
8.	288	S01EE05	DCI TAFLUPROSTUM
9.	289	L01XX27	DCI ARSENICUM TRIOXIDUM
10.	290	L01XE21	DCI REGORAFENIBUM
11.	291	L01XC32	DCI ATEZOLIZUMAB
12.	292	L01XE26	DCI CABOZANTINIBUM
13.	293	L01XE42	DCI RIBOCICLIBUM
14.	294	L04AX06	DCI POMALIDOMIDUM
15.	295	L01XE36	DCI ALECTINIB
16.	296	L01XC16	DCI DINUTUXIMAB BETA
17.	297	A10BJ06	DCI SEMAGLUTIDUM
18.	298	A16AB12	DCI ELOSULFASE ALFA
19.	299	A16AB15	DCI VELMANAZA ALFA
20.	300	A16AB17	DCI CERLIPONASUM ALFA
21.	301	L04AA10	DCI SIROLIMUS
22.	302	L04AX08	DCI DARVADSTROCEL
23.	303	A16AX06	DCI MIGLUSTAT
24.	304	N03AX23	DCI BRIVARACETAMUM
25.	305	A16AX03	DCI NATRII PHENYLBUTYRATE

***) În tabel, poziția 23 se modifică și va avea următorul cuprins:**(la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 1 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1. 23	A10BJ01	DCI	EXENATIDUM

PARTEA 2:**CAPITOLUL 1: DCI: ORLISTATUM****SUBCAPITOLUL 1: CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE**

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferente de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ

al mortalității la 1,5-2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardio-vasculare, cancerul.

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

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

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastro-intestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cca. 30%.

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

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

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

SECȚIUNEA I: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

SUBSECȚIUNEA 1: Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

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

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

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

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

- antecedentelor fiziologice și patologice;

- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

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

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

- EKG, consult cardiologic;

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

SECȚIUNEA II: CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI

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

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

SECȚIUNEA III: SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

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

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

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

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

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

SECȚIUNEA IV: CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

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

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

SUBSECȚIUNEA 2: Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

SUBSECȚIUNEA 3: Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea compliancei la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

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

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 1, subcapitolul 1, secțiunea IV, subsecțiunea 4 abrogat de punctul 2. din anexa 1 din **Ordinul 192/2017**)

SECȚIUNEA V: CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE

1. Pacienții care au contraindicații la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complanța scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

SUBCAPITOLUL 2: CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI

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

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

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

SECȚIUNEA I: CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

SUBSECȚIUNEA 1: Categorii de pacienți - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

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

A. Au un indice de masă corporală (IMC) $> = 5$ unități peste percentila 95 sau un IMC $> = 3$ unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

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

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

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

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA 2: Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 luna):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a) Vârstă

b) Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

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

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

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

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

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

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic):

tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

SECȚIUNEA II: CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

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

SUBSECȚIUNEA B: Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);
2. coexistența dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecțioasă negativi);
4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
5. existența apneei de somn;
6. probleme ortopedice;
7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.

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

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

SECȚIUNEA III: SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

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

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

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

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

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

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

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

SECȚIUNEA IV: CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru, numiți mai jos medic evaluator.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse

SUBSECȚIUNEA 2: Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

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

SUBSECȚIUNEA 3: Criterii de ineficiența terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor 4. Procedura de avizare a terapiei:

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

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

SECȚIUNEA V: CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE

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

COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

CAPITOLUL 2: DCI: PALONOSETRONUM

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

II. Stadializarea afecțiunii:

EMESIS-UL

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

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

- vârsta: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt și moderat emetogene

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

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

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor
- studiile clinice au demonstrat siguranța utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

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

- parametrii clinici:
 - răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
 - control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
 - fără greață (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG. - periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeza refractară la tratament și necesită medicație de urgență
- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

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

▶ (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 3 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

CAPITOLUL 4: DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAȚĂ

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

VOMA

Definiție: expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

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

posibilele cauze ale senzației de greață.

Ați găsit cauza reală?

Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.

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

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

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitale, teofiline, estrogeni, etc.)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5-5 mg/24 h. SA Metoclopramid 10-20 mg. tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg. bd/tds./po Granisetron 1-2 mg. po.sc/zi Haloperidol 1.5-3 mg. bd.	Metoclopramid 10-20 mg. tds po/sc sau 30-60 mg./24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg. bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd	Haloperidol 1.5-3 mg. bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd Ciclizina 50 mg tds sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1.5 mg-3 mg seara/bd. sau 2.5-5 mg/24 h. SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcțională)	Metoclopramid 10-20 mg. tds.po/sc	Domperidone 10-20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg)
Ocluzie gastro-intestinală	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3-5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6.25 - 25 mg./24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frica/Anxietate (Greața anticipatorie) Greața la mișcare	Lorazepam 0,5-2 mg bd/tds po/sl Ciclizina 100- 150 mg./zi sc, po	Haloperidol 1.5 mg.-3mg. seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

CAPITOLUL 5: DCI: PARICALCITOLUM

SECȚIUNEA 1: Indicații

Paricalcitolum este recomandat în:

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

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

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

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

- la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;

- tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

SECȚIUNEA 2: Tratament

(1) Obiectivul tratamentului

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

(2) Doze

I. Doza de inițiere:

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

- a) iPTH > 500pg/mL: 2 microg/zi sau 4 microg x 3/săptămână;**
- b) iPTH ≤ 500pg/mL: 1 microg/zi sau 2 microg x 3/săptămână.**

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

- a) raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1 microg/kg x 3/săptămână, sau**

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

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

- a) raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1 microg/kg x 3/săptămână, sau**

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

II. Ajustarea dozei:

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

- a) dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;**
- b) dacă scade cu < 30% - se crește doza cu 1 microg/zi sau cu 2 microg x 3/săptămână;**
- c) dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 microg/zi sau cu 2 microg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;**
- d) dacă scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolului și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolul poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).**

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

- a) dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;**
- b) dacă scade cu < 30% - se crește doza cu 0,04 microg/kg la fiecare administrare până se obține reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 microg x 3/săptămână;**
- c) dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 microg/kg la fiecare administrare;**
- d) dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolului. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolul va fi reluată în doză redusă cu 50%.**

III. Întreruperea administrării

Este recomandată:

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

- a) iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;**
- b) calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;**
- c) fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;**
- d) este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință normale ale testului de laborator utilizat(vezi mai sus).**

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

- a) iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);**
- b) calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;**
- c) fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5mg/dL);**
- d) apar dovezi de boală osoasă dinamică sau intoxicație cu aluminiu;**
- e) absența răspunsului terapeutic definită prin:**
 - i. persistența iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;**

ii.apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni). Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

IV. Monitorizare

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

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

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

c) iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

2. 3. în BCR stadiul 5 dializă:

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

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

c) iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

d) e) aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă adinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

SECȚIUNEA 3: Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 5 modificat de anexa 1 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 6: DCI: CALCITRIOLUM

SECȚIUNEA 1: Indicații

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [$25(\text{OH})\text{D}$ serică > 30 ng/mL; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie ($< = 4,6$ mg/dL) și calcemie normale ($< = 10,5$ mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.

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

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

Doze

Doza de inițiere:

1. În BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125-0,25 $\mu\text{g/zi}$ pe cale orală;

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

a) 1,5-4,5 $\mu\text{g/săptămână}$ pentru iPTH 300-600 pg/mL;

b) 3-12 $\mu\text{g/săptămână}$ pentru iPTH 600-1000 pg/mL;

c) 9-21 $\mu\text{g/săptămână}$ per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

SECȚIUNEA 3: Ajustarea dozei,

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

a) dacă iPTH scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;

- b)** dacă iPTH scade cu $< 30\%$ - se crește doza cu 25-30%;
 - c)** dacă iPTH scade cu $> 60\%$ - se reduce doza cu 25-30%;
 - d)** dacă iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
- 2.** În BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2-4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:
- a)** dacă iPTH scade cu 30-60% - se menține aceeași doză;
 - b)** dacă iPTH scade cu $< 30\%$ - se crește doza cu 0,5-1 μg /ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4 μg la o administrare;
 - c)** dacă iPTH scade cu $> 60\%$ - se reduce doza cu 0,5-1 μg /ședința de hemodializă;
 - d)** dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

SECȚIUNEA 4: Întreruperea administrării

Este recomandată:

- 1.** În BCR stadiile 3-5 pre-dializă când:
- a)** Calcemia totală corectată este peste $> 10,5$ mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - b)** Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - c)** iPTH scade sub 40-70 pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
 - d)** este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
- 2.** În BCR stadiul 5 dializă când:
- a)** calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
 - b)** fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
 - c)** iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
 - d)** aluminemia crește este peste 60 $\mu\text{g/L}$;
 - e)** nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500-800 pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

SECȚIUNEA 5: Monitorizare

- 1.** În BCR stadiile 3-5 pre-dializă:
- a)** Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - b)** Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
 - c)** iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
- 2.** În BCR stadiul 5 dializă:
- a)** calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
 - b)** fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
 - c)** iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRAn și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
 - d)** aluminemie-semestrial.

SECȚIUNEA 6: Prescriptori

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

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 7 abrogat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 8: DCI: IMIGLUCERASUM

SECȚIUNEA I:

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

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

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a beta glucocerebrozidazei < 15-20% din valoarea marilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei beta glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituție enzimatică (TSE) și cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituție enzimatică

SECȚIUNEA II: CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

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

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
 - a) Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b) Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c) Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție
4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară; c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)
6. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

SUBSECȚIUNEA II: Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a) Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b) Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c) Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție

3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificari specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoza

4. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)

SUBSECȚIUNEA III: Pacienții cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a înregistrat un răspuns adecvat după 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kgcorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

SECȚIUNEA III: B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

SECȚIUNEA IV: C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

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

1. Anemia*:

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

> = 11 g/dl (la femei și copii);

> = 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia*:

- fără sindrom hemoragipar spontan;

- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:

de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);

la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia*

- obținerea unui volum hepatic = $1-1,5 \times N^{1)}$

- reducerea volumului hepatic cu:

- 20-30% (după 1-2 ani de TSE)

- 30-40% (după 3-5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*

- obținerea unui volum splenic $\leq 2-8 \times N^{2)}$

- reducerea volumului splenic cu:

30-50% (după primul an de TSE)

50-60% (după 2-5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*

- absențe după 1-2 ani de tratament

6. Crize osoase*

- absențe

7. Ameliorare netă a calității vieții

8. La copil/adolescent:

- normalizarea ritmului de creștere

- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului..... tabel I

- în cursul monitorizăriitabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu boala Gaucher tip 3tabel III

SECȚIUNEA V: D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

(A) _

1. Lipsă de complianță la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienți), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem

(excepțional); în acest caz, se indică evaluarea pacientului în vederea trecerii la terapia specifică de reducere a substratului (TRS).

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

¹⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$

²⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$

(B) Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

1. Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio- Pulmonare	Calitatea Vieții
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă - Analiza mutațiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă și indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Evaluări imunologice: Imunoglobuline cantitativ - Teste opționale: capacitate totală de legare a Fe Vit B12	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM*** (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn și mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienți cu vârstă de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombară și de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspidă- PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine) Somatometrie - talia(cm)/STS - greutatea(kg)/IMC

¹ markeri sensibili ai activității bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$; pentru splina = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$

*** IRM osos va preciza prezenta și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

2. Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienți fără terapie de substituție enzimatică		Pacienți cu terapie de substituție enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă	X			X (oricare din teste)

Evaluarea organomegaliei*				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM **(secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)		X		X
- coloana vertebrala (LL)		X		X
- pumn și mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 18 ani)	X			X
3. DEXA (de coloana lombara și de col femural)		X		X
5.Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***	X		X	
Calitatea vietii		X		X
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

1 markeri sensibili ai activitatii bolii

* organomegalia se va exprima atat în cmc cat și în multiplu fata de valoarea normala corespunzatoare pacientului: pentru ficat = $[Gr. \text{ pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splina = $[Gr. \text{ pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

** IRM osos va preciza prezenta și localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

*** A se vedea în tabelul I

(C) Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu Boală Gaucher tip III

	Toti pacienti	Pacienti FARA terapie enzimatica		Pacienti CU terapie enzimatica	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne și simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Miscari oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lenta a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentație					
Tulb de masticatie	X	X		X	
Tulb. de deglutitie	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fina					

Prehensiune Index-Mediu (varsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slăbiciune musculară	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor în repaos și la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvență, Medicatie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiograma	X		X		X
Potentiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică și pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetica Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.

(la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 8 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 9: DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

SECȚIUNEA 1: Indicații

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

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se inițiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a) Doza inițială este de 100-200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5-10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale ședinței HD.

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

i. Dacă hemoglobina crește > 11 g/dL sau cu 0,5-1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

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

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

iv. Dacă feritina serică crește peste 500 micrograme/L și indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcțional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L și indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 -1/2 din doza inițială.

SECȚIUNEA 3: Monitorizare

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

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

SECȚIUNEA 4: Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

CAPITOLUL 10: DCI: AGALSIDASUM BETA

I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroză, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.

2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul National de Tumori Endocrine din România.

4. imagistica - rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră

5. Anatomopatologie cu imunohistotochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-offuri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

1. chirurgia tumorii hipofizare

2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)

3. radioterapia hipofizară

Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

a) Agoniștii dopaminergici (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală - la pacient) cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF1 modest crescute - ca terapie adițională la agoniștii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală, în doză de 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, etc.)

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este o metodă de tratament de linia a patra. Eficiența după 1 - 4 ani de tratament este de 62 - 78 % din pacienți, administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienții cu niveluri persistente crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalități terapeutice.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2 % din pacienți).

PROTOCOL DE PRESCRIERE

Indicații

1.În microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parțial după 6 luni cu doză maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia și se continuă tratamentul medicamentos până ce radioterapia are efect (minim 5 ani)

2.În tumorile hipofizare mari (peste 20 mm), fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial după 6 luni de tratament cu doză maximă de analog de somatostatină, se recomandă tratamentul chirurgical. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/sau IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3.În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A) Pacienți cu macroadenoame hipofizare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică,

B) Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C) Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie

D) Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.

E) * La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți)

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1.Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A.Characteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a.Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză - TTOG (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Interpretare: în acromegalia activă GH seric peste 1 ng/ml în cursul hiperglicemiei provocate, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b.Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore - 2.5 ng/ml confirmă acromegalie activă.

c.IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezență tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

d.Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maximei cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B.Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

2.2.Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

data	0 min	30 min	60 min	120 min
------	-------	--------	--------	---------

Glicemia				
GH				

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiogramă (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

IV. DOZE

LANREOTIDA (SOMATULINE PR/SOMATULINE AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru Somatuline PR 30 mg: se recomandă începerea tratamentului cu doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În condiții de eficiență scăzută la această doză, după 3 luni, se va crește doza la 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 7 zile sau Somatuline Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doză de Sandostatin LAR 30 mg/28 zile, doza se poate crește la 40 mg/28 zile. Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1

 g/l și cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin la recomandarea medicului endocrinolog.

V. MONITORIZAREA ACROMEGALIILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în TTOG, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente; după 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienții cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea de inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A) Criterii de control terapeutic optim:

*** Simptomatologie controlată**

*** GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1 ng/ml**

*** IGF1 normal pentru vârstă și sex (valorile normale pentru populația din România vor fi stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică pentru endocrinologie și tumori endocrine)**

B) Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

*** Simptomatologie controlată**

*** GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore**

*** IGF1 crescut, dar care s-a redus cu > 50% din valoarea inițială**

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

*** Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau**

*** media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.**

*** IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).**

*** Masă tumorală hipofizară evolutivă.**

La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă: 30 mg lanreotid (1 fiolă Somatuline) la 14 zile sau 20 mg octreotid LAR la 4 săptămâni.

Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea unor doze mai mari: lanreotid 30 mg im la 7 zile sau Somatuline Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotid LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Somatuline Autogel 120 mg la 28 zile: în funcție de răspuns (IGF 1 < normal) medicul curant va putea crește perioada de administrare la 6 sau 8 săptămâni.

Pentru Octreotid LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, se poate cere Comisiei CNAS creșterea dozei la 40 mg la 28 zile.

a. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

b. Dacă după cel puțin 3 luni de doza maximă de tratament cu analog de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară, după caz:

- schimbarea preparatului de analog de somatostatină în doză maximă (Sandostatin LAR 40 mg/28 zile cu Somatulin autogel 120 mg/28 zile, respectiv Somatulin PR 30 mg/7 zile sau Somatulin autogel 120 mg/28 zile cu Sandostatin LAR 40 mg/28 zile)

- asocierea tratamentului cu Cabergolină în doză de 2 - 4 mg/săpt.

- tratament combinat: analogi de somatostatină (Sandostatin LAR doza maximă 40 mg/28 zile sau Somatulin PR 30 mg/7 zile sau Somatulin autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doză de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creștere până la 80 mg/săptămână. Pentru pacienții cu nivele normalizate ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant

- chirurgie (pentru pacienții neoperați, care nu au contraindicație pentru chirurgie)

- radioterapie (pentru pacienții anterior operați sau cu contraindicație pentru chirurgie)

- blocant de receptor pentru GH. Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi

măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză + media GH bazal)

e.În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical) și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii, medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

f.Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierde indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicație chirurgicală.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

* Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).

* Pacienților cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot redeveni eligibili conform condițiilor de includere.

* Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)

* Complanța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicației.

VI. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (incluși în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care deși au fost operați și supuși radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Evaluarea obligatorie pentru tratamentul cu pegvisomant (Somavert) este aceeași cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

VII. DOZE PEGVISOMANT (SOMAVERT-R)

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 20 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/administrare.

În cazul în care doza maximă de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doza de 4 - 6 mg/săpt.

VIII. Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Somavert cu 5 - 10 mg/zi (în funcție de disponibilitatea preparatului în România), în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru

supravegherea volumului tumoral;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

IX. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial+/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Lipsa normalizării pentru vârstă și sex a IGF1 seric (determinare efectuată cu o metodologie și standarde ale valorilor populației din România stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică de endocrinologie și tumori endocrine) după 6 luni de tratament cu doză maximă și asociere cu Cabergolina în doză maximă.

4. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienți cu acromegalie activă care nu au dovezi ale ineficacității terapiei cu analogi de somatostatină

X. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală

► (la data 21-aug-2013 anexa 1, partea 2, capitolul 10 modificat de anexa 10 din [Ordinul 961/2013](#))

CAPITOLUL 11: DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unități insulină lispro (echilavent la 6,9 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulți, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

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

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acțiune a Insulinei lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată și intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic.

De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 11 modificat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 12: DCI: INSULINUM ASPART

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

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de insulină aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi.

2. Insulina aspart are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrată imediat după masă.

3. Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrată intravenos de către personal medical de specialitate.

III. Monitorizarea tratamentului

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

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

Siguranța și eficacitatea insulinei aspart la copii sub 1 an nu fost stabilite. Nu sunt disponibile date

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Insulinum aspart poate fi administrat și la pacienții vârstnici dar monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza de insulină aspart trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale

Sarcina: Insulinum aspart poate fi utilizat în timpul sarcinii. Datele provenite din studiile clinice nu indică nicio reacție adversă asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou născutului a insulinei aspart, comparativ cu insulina umană.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 12 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 13: DCI: INSULINUM LISPRO

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

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

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

II. Doze și mod de administrare:

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

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acțiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

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

III. Monitorizarea tratamentului

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

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 13 modificat de punctul 6. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 14: DCI: INSULINUM ASPART

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conține insulină aspart solubilă și protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conține insulină aspart solubilă/ insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități.

Insulina aspart este produsă în *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologie ADN recombinat

I. Criterii de includere

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

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

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

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

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

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

III. Monitorizarea tratamentului

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

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

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

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

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

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

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 14 modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 14¹: DCI: INSULINUM GLULIZINA

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

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulții și copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical.

III. Monitorizarea tratamentului

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 14 completat de punctul 9. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 15: DCI: PIOGLITAZONUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

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

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC ≥ 30 kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

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

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

3. În terapie orală triplă

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

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

II. Doze

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

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶ (la data 06-feb-2018 subpunctul III., punctul 1. din anexa 1, partea 2, capitolul 15 modificat de punctul 1. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

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

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

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

IV. Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

V. Precauții

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă.

Monitorizarea funcției hepatice.

Tulburări oculare.

Creșterea greutateii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia.

Hipoglicemia.

Tulburări osoase.

Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.

Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

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

VII. VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 28-feb-2017 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 15 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 16: DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

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

Modul și durata de administrare

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

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

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

III. Contraindicații

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

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului.

Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa - lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

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

V. Reacții adverse

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

VI. PRESCRIPTORI

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

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 16 modificat de alin. (2) din anexa 3 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 17: DCI: SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;
- 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 agonști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

► (la data 06-feb-2018 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 17 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶(la data 06-feb-2018 subpunctul III.. din anexa 1, partea 2, capitolul 17 modificat de punctul 2. din anexa 1 din Ordinul 89/2018)

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

3. Pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

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

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte, trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârstă sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina și alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP- 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

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

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶(la data 28-feb-2017 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 17 modificat de punctul 4. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

CAPITOLUL 18: DCI: INSULINUM DETEMIR

Insulina detemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluție conține insulină detemir 100 unități (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agonști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonști de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braț, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice.

4. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

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

6. - 5. Insulina detemir poate fi administrată la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 65 de ani. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

III. Monitorizarea tratamentului

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea.

Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potențial beneficiu comparativ cu posibilitatea creșterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranță colectate după punerea pe piață a produsului nu au arătat reacții adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii și nici malformații sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuți/copii alăptați deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 18 modificat de punctul 13. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

CAPITOLUL 19: DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de *Escherichia coli*.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unități/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar și insulina glargin 300 unități/ml (echivalent cu 10,91 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unități/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți. Siguranța și eficacitatea insulinei glargin 300 unități/ml la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

II. Doze și mod de administrare

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi. Dozele și momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată și în asociere cu antidiabetice orale.

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

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată, prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecție la alta.

4. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

III. Monitorizarea tratamentului

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă. Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din

punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

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

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

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

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 19 modificat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 20: DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

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

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Combi-nație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combi-nație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combi-nația trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combi-nație.

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

III. Contraindicații

Combi-nația este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). - Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
 - Deshidratare
 - Infecție severă
 - Șoc
 - Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
 - Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și

evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶(la data 06-feb-2018 subpunctul IV., punctul 1. din anexa 1, partea 2, capitolul 20 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

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

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică

2. Funcția renală

3. Intervenția chirurgicală

4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod

5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă

6. Monitorizarea funcției hepatice

7. Creșterea în greutate

8. Hipoglicemia

9. Tulburările oculare

10. Ovarele polichistice

11. Altele

12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

13. Combinația nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

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

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

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶(la data 28-feb-2017 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 20 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶(la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 21 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

▶(la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 22 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

CAPITOLUL 23: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un 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 în monoterapie sau în asociere

- 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.

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, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.

3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazonă la adulții peste 18 ani, la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi inițiat:

- Cu 5 microg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 microg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

- sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Există și varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeași zi din săptămână de fiecare dată.

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

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică sau reacții la locul administrării, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 microg la 10 microg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de

sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

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

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 23 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 24: DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate

Insulina lispro formele premixate 25 și 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

II. Doze și mod de administrare

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

2. Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 24 modificat de punctul 17. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 25: DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α -glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

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

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

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

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

Criteriile nespecifice:

- clinic:

pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1-15 ani;

pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

Criterii specifice

- enzimatic: dozarea α -glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea maritorilor;
- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei α -glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

Singurul pacient din țara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);
- lipsa de complianță la tratament.

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

▶ (la data 16-nov-2017 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 25 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

▶ (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 26 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

CAPITOLUL 27: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

SUBCAPITOLUL 1:

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

Diabet Zaharat tipl
- autoimun
- idiopatic
Diabet Zaharat tip 2
- cu predominanța insulinorezistenței asociată cu deficit relativ de insulină
- cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistență
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestational (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

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

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

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

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

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

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

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

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

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

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

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie
- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapia

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

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la biguanide și are IMC < 30 kg/m² se indică monoterapie cu sulfonilureice.

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

Eficiența tratamentului se evaluează la 1-3 luni.

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

2.Terapia orală combinată

Se instituie când:

a.monoterapia orală este ineficientă

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

- BMI $> = 25$ Kg/m²:

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

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

- BMI < 25 Kg/m²:

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

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

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

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

3.Insulinoterapia

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

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

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

- pacienții care nu tolerează ADO sau au contraindicații la ADO

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

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

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

- când medicul curant consideră oportun acest lucru

Inițierea insulinoterapiei

Opțiunile obișnuite sunt:

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

- insulină bifazică.

- asociere de insulina bazala cu insulina prandiala (cu acțiune rapidă sau scurtă)

La pacienții cu insuficiență secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acțiune) administrată la culcare (8-10 unități inițial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obținerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreție suficientă de insulină endogenă pentru a menține euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecții pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecții multiple de insulină.

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

ȚINTELE GLICEMICE

IDF

Risc scăzut

Risc arterial

Risc microvascular

HbA1c	< = 6,5%	> 6,5%	> 7,5%
Glicemia a jeun și preprandial: (plasma venoasă) mg/dl	< 110	> = 110	> 125
Glicemia în sânge	< 100	> = 100	> = 110
Capilar (mg/dl) a jeun: postprandial:	< 135	> = 135	> 160

ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%

Glicemie capilară preprandială: 90-130 mg/dl

Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

RECOMANDĂRI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.
4. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport eficiență-cost cât mai bun.
5. După atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.
6. De regula, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.
7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eșec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.
8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează și altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienții vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) și cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică preconditionarea ischemică).
9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, și glipizida pot fi administrate la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată.
10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanțat în funcție de situațiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeași potență, are prețul cel mai redus.
11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5%-9,0% deoarece la această categorie de pacienți hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creșterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectați cei la care modul de viață nu le permite un număr fix de mese zilnice și un orar regulat al lor.
12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatul sindromului metabolic, care au intoleranță la biguanide (sau contraindicații) și la care nu există contraindicații pentru TZD. Deasemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea țăintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.
13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creșterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și PIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea

eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliți inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A10 (HbA1c) și scăderea glicemiei a jeun și postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acțiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează in vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul agresiv în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltați și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală). Analogii de insulină cu acțiune rapidă (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

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

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

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină se face de către medicul

diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

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

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

- 1.Copii, adolescenți: NovoRapid de la > = 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la > = 6 ani, Humalog NPL > = 12 an în cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 > = 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0 > = 12 ani
- 2.Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL
- 3.Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30
- 4.Obezitate: Levemir
- 5.Insuficiență renală, insuficiență hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

- 1.Eficiența terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se întărește educația și se continuă etapa terapeutică.
- 2.Schemele terapeutice vor fi menținute numai dacă-și demonstrează superioritatea (cost-eficiență, calitatea vieții).

SUBCAPITOLUL 2: Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă

SECȚIUNEA 1: Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

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

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

- 1.Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.
3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SECȚIUNEA 2: Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

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

2. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3-5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

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

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale

momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament. Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SECȚIUNEA 3: Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra®)

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra®

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

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

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SUBCAPITOLUL 3: Protocoale terapeutice pentru analogii premixați

SECȚIUNEA 1: Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%-Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe *E. coli*).

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

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

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

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SECȚIUNEA 2: Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dL	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+ 6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA_{1c}.

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

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea

NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

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

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

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulinodependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale. Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

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

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament. Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30. Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SUBCAPITOLUL 4: Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină

SECȚIUNEA 1: Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS®)

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina -

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

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

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

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

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

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus®
> 180 mg/dL	+ 8 UI
140-180 mg/dL	+ 6 UI
120-140 mg/dL	+ 4 UI
100-120 mg/dL	+ 2 UI

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus® (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus®, pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20-30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus®.

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate

fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la insulină glargin sau la oricare dintre excipienți.

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SECȚIUNEA 2: Protocol terapeutic pentru INSULINA DETEMIR (LEVEMIR)

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

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

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi

administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

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

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

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la insulină detemir sau la oricare dintre excipienți

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină. Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

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

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

SECȚIUNEA 3: Protocol Terapeutic Humalog NPL

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

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

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare:

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

pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

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

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

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

SUBCAPITOLUL 5: PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

SECȚIUNEA 1: Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

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

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

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

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

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

> = 7%)

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

3. În terapie orală triplă

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

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este > 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

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

SUBSECȚIUNEA III: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

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

2. insuficiență cardiacă NYHA I-IV

3. insuficiență hepatică

4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 X valorile normale

5. sarcină și alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

SUBSECȚIUNEA V: Precauții

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

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

Monitorizarea funcției hepatice La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

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

Creșterea greutatei corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic. Anemia Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

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

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

Altele La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.

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

SUBSECȚIUNEA VII: Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

SECȚIUNEA 2: Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree.

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

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

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

SUBSECȚIUNEA III: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

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

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asocieri cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă în luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asocieri cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asocieri în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

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

7. Monitorizarea funcției hepatice La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT $> 2,5$ ori

limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

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

9. Creșterea greutatei corporale în cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET. Reacții adverse asociate cu metformina: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

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

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

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

SECȚIUNEA 3: Protocol terapeutic pentru AVAGLIM

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

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

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

SUBSECȚIUNEA III: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

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

7. Tulburări oculare După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular

diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

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

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

10. Creșterea în greutate în cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

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

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

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

14. Sarcina și alăptarea Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim. Reacții adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

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

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

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

SECȚIUNEA 4: Protocol terapeutic pentru COMPETACT

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

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

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

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

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

SUBSECȚIUNEA III: Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecție severă - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod - Alăptare

SUBSECȚIUNEA IV: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.
2. Funcția renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:
 - cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
 - cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice
3. Intervenția chirurgicală: Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod: Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.
5. Retenția de lichide și insuficiența cardiacă: pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.
6. Monitorizarea funcției hepatice: se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 X limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 X limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.
7. Creșterea în greutate: în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu

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

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

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

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

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

SUBSECȚIUNEA VIII: Prescriptori

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

(la data 03-aug-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 4, subsecțiunea VIII modificat de anexa 4 din Ordinul 968/2015)

SECȚIUNEA 5: Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiență cardiacă.

SUBSECȚIUNEA 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 agonști PPARgamma când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPARgamma 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.

▶ (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 5, subsecțiunea I modificat de punctul 1. din anexa 3 din **Ordinul 275/2015**)

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

SUBSECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametri lipidici), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

SUBSECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral în studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.
3. Pacienți cu insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > = 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.
4. Pacienți cu insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
5. Copii și adolescenți Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.
6. Sarcina și alăptarea Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

SUBSECȚIUNEA VI: Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul cailor aeriene superioare.

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

SUBSECȚIUNEA VIII: Prescriptori

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

▶ (la data 03-aug-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 5, subsecțiunea VIII modificat de anexa 4 din **Ordinul 968/2015**)

SECȚIUNEA 5¹: DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

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

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

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

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

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

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

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

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

SECȚIUNEA 5²: DCI: DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

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

tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de catre medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Insuficiență 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.

SECȚIUNEA 5³: 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_{γ} (tiazolidindionă)-terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției

renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combinatia (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.

SECȚIUNEA 5⁴: DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

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 data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 5 completat de punctul 3. din anexa 3 din [Ordinul 275/2015](#))

SECȚIUNEA 6: Protocol terapeutic pentru Exenatida

SUBSECȚIUNEA 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.

▶ (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 6, subsecțiunea I modificat de punctul 2. din anexa 3 din [Ordinul 275/2015](#))

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA trebuie inițiat cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic. Dozele mai mari de 10 μg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

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

SUBSECȚIUNEA III: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

SUBSECȚIUNEA IV: Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

SUBSECȚIUNEA V: Precauții

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

SUBSECȚIUNEA VI: Reacții adverse

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

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

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

SUBSECȚIUNEA VIII: Prescriptori

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

(la data 03-aug-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 6, subsecțiunea VIII modificat de anexa 4 din Ordinul 968/2015)

SECȚIUNEA 7: Tratamentul complicațiilor cronice

Complicațiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar și a unor factori genetici recunoscuți. Aceste complicații includ retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică. Complicațiile microvasculare pot apărea atât la pacienții cu DZ 1 cât și la cei cu DZ 2, deși aceștia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluție a diabetului zaharat și nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariția și progresia complicațiilor cronice.

SECȚIUNEA 8: Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N

Substanța activă: o capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 μ g.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele. Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatric.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3-4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1-2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puțin lichid.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului.

Tumori maligne.

IV. Atenționări și precauții speciale

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B12 poate agrava manifestările cutanate.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamină B6 pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Sarcina și alăptarea. Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B6 în timpul sarcinii și alăptării nu determină reacții adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conține de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină și în timpul alăptării.

V. Reacții adverse

În cazuri izolate, pot să apară reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, urticarie, șoc). Datorită conținutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritație gastrică și diaree.

VI. PRESCRIPTORI

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

*(la data 08-apr-2014 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 8 modificat de alin. (1) din anexa 3 din **Ordinul 361/2014**)*

SECȚIUNEA 9: Protocol terapeutic pentru THIOGAMMA® 600 oral

Substanța activă: un comprimat filmat conține acid alfa - lipoic 600 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa - lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul și durata de administrare

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

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

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

III. Contraindicații

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării. Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacții adverse

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

VI. PRESCRIPTORI

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

*(la data 08-apr-2014 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 9 modificat de alin. (1) din anexa 3 din **Ordinul 361/2014**)*

SECȚIUNEA 10: Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)

SUBSECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

SUBSECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

SUBSECȚIUNEA III: Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL _{Cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
> =60	150	600	BID sau TID
> =30 - < 60	75	300	BID sau TID
> =15-< 30	25-50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică**

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

*Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

**Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

SUBSECȚIUNEA IV: Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

SUBSECȚIUNEA V: Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemice.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

SECȚIUNEA 11: Protocol terapeutic Sulodexid (Vessel Due F)

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Această acțiune

este datorată inhibării dependente de doză a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderenței plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, aceasta acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase și ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Vessel Due F și, după 15-20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

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

Sulodexide-ul prezintă acțiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel ca, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigură.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgii.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

(la data 08-apr-2014 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 27, subcapitolul 5, secțiunea 11 modificat de alin. (3) din anexa 3 din **Ordinul 361/2014**)

CAPITOLUL 28: PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

SECȚIUNEA I: Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastii de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a) după artroplastia de șold;
- b) după artroplastia de genunchi;
- c) după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d) după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- e) În leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f) În chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g) În chirurgia tumorală.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

3. Pacienții cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute

4. Alte situații: gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulate orale, tratament TEV ambulator etc.

SECȚIUNEA II: Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
Dalteparinum	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedică.	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute.	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 -10 zile;

	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedică.	40 mg/zi	Durata medie e de 7 -10 zile;
	Profilaxia trombo-embolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale.	40 mg/zi	Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completa a pacientului
Nadroparinum	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 -10 zile;
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator	Durata medie e de 7 -10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 -14 zile;
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 -14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii trombo-	3500 UI/zi	Durata medie 7-10 zile

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la 28-35 zile. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienții oncologici:

a) La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operație;

b) În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru minim 6 luni.

3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați

a) La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b) În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2-4 săptămâni minim).

4. Alte situații:

a) gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - vezi Boala tromboembolică în sarcina și lehoz (http://www.ghiduriclinice.ro/)

b) Pentru pacienții cu tromboză venoasă profundă ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

SECȚIUNEA III: Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite de urgență pacientul la medicul specialist.

SECȚIUNEA IV: Criterii de excludere din tratament:

a) stări hemoragice;

b) insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

SECȚIUNEA V: Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

SECȚIUNEA VI: Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

CAPITOLUL 29: DCI: CLOPIDOGRELUM

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

Pacienți cu vârsta >18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

Mențiune: la pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidență B, clasa de recomandare 1);
- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare 1)
- Pacienții cu alergie/intoleranță la aspirină

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

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

* Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare astfel:

- în cazul tratamentului conservator - 300 mg
- în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) - inițial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut, după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

* Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

- în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.
- în cazul opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și trombolitice;

- iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

* În angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doza de încărcare.

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetyl-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelul va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelul 75 mg și acid acetyl-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamice de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetylsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat înainte de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dublă terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.

(la data 27-dec-2016 subpunctul V.. din anexa 1, partea 2, capitolul 29 modificat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 30: DCI: EPOETINUM BETA

SECȚIUNEA 1: Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a)** dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b)** dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- c)** dacă Hb crește cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere. respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1-3 ori pe săptămână.

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

- a)** media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- b)** este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea

administrării a 1-2 unități de masă 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.

SECȚIUNEA 3: Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

SECȚIUNEA 4: Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

CAPITOLUL 31: DCI: EPOETINUM ALFA

SECȚIUNEA 1: Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

a) dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

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

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

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere. respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1-3 ori pe săptămână.

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

a) media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b) este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă 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.

SECȚIUNEA 3: Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

SECȚIUNEA 4: Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

(la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 32 abrogat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 33: DCI: DARBEPOETINUM ALFA

SECȚIUNEA 1: Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au

fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL și 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

a) dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

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

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

3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

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

a) media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b) este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă 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.

SECȚIUNEA 3: Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetinum alfa.

SECȚIUNEA 4: Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

CAPITOLUL 34: MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

1. Indicații

- Utilizarea filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

2. Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3 .

- Gr: 750-1.000 mm^3 :

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500-750 mm^3 ;

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform protocolului.

- Gr: < 500 mm^3 :

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- întreruperea interferonului conform protocolului.

3. Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

▶ (la data 10-mai-2012 anexa 1, partea 2, capitolul 34 modificat de Art. I, punctul 1., litera A. din [Ordinul 423/2012](#))

CAPITOLUL 35: PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)

Sulodexide prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametri alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetica, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- tromboza venoasă profundă (TVP) și în prevenția recurenței TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente/tratamentul durerii de repaus,
- tratament al unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (C0, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității Sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250-500 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 data 12-mar-2015 subpunctul II.. din anexa 1, partea 2, capitolul 35 modificat de anexa 4 din [Ordinul 275/2015](#))

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

Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragie redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului. Diateza și boli hemoragice.

V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgii.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

VII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

(la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 2, capitolul 35 modificat de Art. I, punctul 9. din [Ordinul 461/2010](#))

CAPITOLUL 36: DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariția anticorpilor este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilie A., iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori. Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.

III. Criterii de includere: (vârsta, sex, parametrii clinico-biologici, etc.)

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5UB
 - pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
 - pacienți cu hemofilie dobândită
- indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

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

a) Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu) Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- două până la trei injecții a câte 90 μ g/kg administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μ g/kg;
- o singură injecție cu 270 μ g/kg.

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μ g/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2-3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μ g/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2-3 ore în primele 24-48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2-3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de FVIIa r pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b) Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μ g/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2-3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament. Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

- reacții adverse:

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni), etc.

- comorbidități

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- non-responderi

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μ g/kg și de 90.5% pentru doza unică de 270 μ g/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- non-compliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven® de 270mcg/kg crește complianța la tratament, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

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

- nu este cazul

VIII. Prescriptori:

- **medici hematologi**

- **medici de specialitate cu competență în hematologie**

- **medici de specialitate anestezie și terapie intensivă**

- medici pediatrici

▶ (la data 12-mar-2015 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 36 modificat de anexa 5 din [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 37: DCI: DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficiența venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

II. Tratament

A) Insuficiență Venosă Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiență Venosă Cronică, dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuibile Insuficiență Venosă Cronică.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

2. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*.

* Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical

4. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidentiat clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei, dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

5. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienți care prezintă:

- **pigmentația** - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și ulterior coapsă.

- **Eczema**: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecință Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienți care prezintă:

- **Lipodermatoscleroză**: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.

- **Atrofia albă**: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (**DIOSMINUM**) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

6. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

C5 - ulcer venos vindecat

C6 - ulcer venos activ - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (**DIOSMINUM**)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*;
- tratament antibiotic sistemic**.

* Tratamentul topic local va fi ales în concordanță cu fiecare caz în parte

** Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezența unor dovezi bacteriologice de infecție tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienților cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări și dureri postoperatorii prelungite.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

Prescriptori

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurghi și medicii de familie.

▶ (la data 21-aug-2013 anexa 1, partea 2, capitolul 37 modificat de anexa 6 din Ordinul 961/2013)

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 38 abrogat de punctul 21. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

CAPITOLUL 39: PROTOCOL TERAPEUTIC AL HEMOFILIEI A și B și AL BOLII VON WILLEBRAND**SUBCAPITOLUL I: HEMOFILIA A și B****SECȚIUNEA 1: I. DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

SUBSECȚIUNEA 1: HEMOFILIA CONGENITALĂ A și B

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1- 5% (0,01-0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII / IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII / IX < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII / IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII / IX 5 - 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii muscular	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10

Hemoragii SNC	< 5
---------------	-----

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3:

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
- Articulații	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura și țesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

SECȚIUNEA 2: II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab nr. 4)
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu
- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4: Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX

SECȚIUNEA 3: III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

(A) TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1. Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an) regulat inițiat înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) și înainte de vârstei de 2-3 ani.

*)Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) dar înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.

*)Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Profilaxie terțiară: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3. Criterii de includere

- Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX $\leq 1\%$ sau 1-2% cu fenotip sever^{*)}), fără inhibitori)

^{*)}fenotip sever = cel puțin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

4. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doza, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25-50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3-4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medical pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

-- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

-- la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută odată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21-50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin odată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive (peste 5 zile), la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Modificarea protocolului individual la pacienții care necesită doze și ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic).

- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

(B) TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1. Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu alta localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3. Criterii de includere

- Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă:

-- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizico-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.

-- în caz de articulații țintă (> 4 sângerări într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.

-- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu) pe o perioadă care să nu depășească anual 20 de săptămâni.

-- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial risc vital bine documentat (vezi tabel nr. 3)

-- pacienții la care s-a efectuat protezare articulară

4. Tratament

Substituția se face adaptat la factorul deficitar:

- F VIII în hemofilia A

- F IX în hemofilia B

- agenți de tip by pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

- doza și ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcție de situația mai sus menționată în care se încadrează

- durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenții de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potențial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea lunară clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

(C) TRATAMENTUL «ON DEMAND» (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat****2. Criterii de includere**

- Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic

- Vârsta: orice grupă de vârstă

- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produce:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII / IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5: Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Hemartroze, hemoragii musculare sau orale	20 - 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastro - intestinal)	60 - 100 - inițial 50 - întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6: Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală	20 - 40	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 - 60	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	60 - 100	Se administrează injecții repetate la intervale de 8-24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea răspunsului la tratament
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.
- Tratamentul «on demand» se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcție de situație)

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

(D) TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ȘI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere

Pacienți, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7: Definiția invazivității intervenției

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și/sau în cazul unui/a asocierii următoarelor proceduri: - abordarea chirurgicală a unei cavități - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) - deschiderea unui strat de fascie - excizarea unui organ - modificarea anatomiei normale viscerale

3. Tratament**Produce:**

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8: Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) /durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare	30 - 60(pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea
Majore	80 - 100 (pre, intra și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8- 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 10-14 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9: Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară	30 - 60(pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore până se obține cicatrizarea
Majore	80-100 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puțin încă 10-14 zile, pentru menținerea unei activități a F IX de 30%-60%.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
- monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra - și postoperatorii
- monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică a activității plasmatice a factorului VIII / IX.
- monitorizare cu atenție, prin teste de laborator, a ratei de recovery și a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10: Definirea evaluării eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10-25%) dar diferența este evaluată de chirurg/ anestezist ca fiind nesemnificativă clinic - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie

Satisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25-50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: - doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/ Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (> 50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia - hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor sau - creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

(E) PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1. Definiția afecțiunii

- Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori $\geq 0,6$ UB/ml este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare
- Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5-10% la cei cu forme moderate, ușoare și de < 5% la pacienții cu hemofilie B
- Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns
- Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic^{*)} la FVIII

^{*)}În absența expunerii la F VIII / IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de F VIII / IX, titrul crește în 4-7 zile = răspuns anamnestic

- Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII

(Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan)

2. Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

- Testul de recovery și determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda
- ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:
- o dată la 5 administrări -până la 20 de expuneri (exposure day -ED)
- o dată la 10 administrări -în intervalul 20 - 50 de EDs
- cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs
- apoi, cel puțin anual

3. Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

- 3.1.Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări
- 3.2.Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.1.Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

- gradul de severitate al sângerării
- titrul inhibitorului
- responsivitatea anamnestică precedentă

Produce:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)
- Hemofilia de tip «A»

pacienții cu titru mic (< 5 UB):

- prima intenție: FVIII / FIX 75-100 U/kg greutate corporală/zi
- dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip «bypass»:
- rFVIIa: 90 microg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 microg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea,

intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

- rFVIIa: 90 microg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 microg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip «B»

- rFVIIa: 90 microg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 microg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine)

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

În cazul existenței nefrozei asociată concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE!!!

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puțin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe și un laborator pentru investigațiile CID sau pentru testele de tromboză.

Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

- Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG

- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Coagulare intravasculară diseminată

- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

- Protocolul ITI (inducerea imunotoleranței)

1. Se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung)

Indicații: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1-18 ani și >18 ani la care s-a inițiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurat

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

- Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau

- Produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand

Doze:

1. pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII / FIX 50-100 U/kgc/zi

2. pentru pacienții cu titru mare (> = 5 BU): FVIII / FIX 100-150 U/kgc/doza x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII / FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1-1,5 ani. Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII / FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienți se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenție! Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinica și:

- dinamica inhibitorilor

- testul de recovery

- timpul de înjumătățire al factorului VIII / IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,

- indicele de recuperare normal al FVIII depășește 66%,

- timpul de înjumătățire normal al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,

- indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,

- timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,

- există răspuns clinic la administrarea FVIII,

- titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranței imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puțin doi ani.

- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea

dozei.

- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

- Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul ca, față de pacienții care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular și muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariția precoce a complicațiilor care conduc la reducerea mobilității articulare și ankiloza acestora.

1.Obiective: prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori

2.Criterii de includere:

Profilaxia secundară pe termen scurt / intermitența se adresează pacienților în anumite situații (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituția profilactică intermitența / de scurta durată). Se pot administra ambele tipuri de agenți de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât și APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

APCC: 50-100 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână

rFVIIa: 90-180 microg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevăzută la cap II lit B.

Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC și se recomandă în următoarele cazuri:

- prezența unor inhibitori persistenți, asociați cu un tratament nereușit de inducere a toleranței imune (ITI), sau

- pacienții care urmează protocolul ITI până se obține toleranța satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T 1/2 F VIII / FIX > = 6 ore) sau

- la pacienții pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI).

Doze APCC:

- Inițial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8-12 săptămâni

- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacității tratamentului.

- Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada:

a.răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

b.răspunsul terapeutic este parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada răspunsul terapeutic este:

1.satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

2.parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranței imune

Criterii de includere: Pacienți în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50-200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.

- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T 1/2 F VIII / FIX > = 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)
- Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie
- Neresponsivitate (hemostaza absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass pentru pacienții cu inhibitori
- Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti- FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice

3. Tratament

Produce:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2-3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100-150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 microg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4. Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT)
- Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

SECȚIUNEA 4: HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

a) Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În aceasta situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv

și consecutiv alterarea coagulării.

b) Incidența

- 0,2-1,5:1.000.000 de locuitori
- 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
- 8-22% din cazuri au evoluție fatală
- 50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum)
- 50% din cazuri sunt idiopatice

c) Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta! În prezenta unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între 8-22%.

Conform convențiilor internaționale:

- un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU.
- un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

d) TRATAMENT

Obiective:

- Oprirea sângerării:

-- Pacienții cu titru mare (≥ 5 UB) și a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by passing):

-- rFVIIa: 90 microg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 microg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

-- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

-- Pacienții cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii ușoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

- concentrate de FVIII / FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:

- Se administrează doza de 100-200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea / corectarea valorii APTT inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2-3 zile.

- Administrarea unei doze «de neutralizare a inhibitorului» calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obținerea unei activități a FVIII/FIX de 20-50 U/ml; apoi se continua la intervale de 6-8 ore în bolusuri cu doza de 20-50 U/kgc sau 3-4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII / IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII / IX nu este eficient, se va trece la preparatul by pass:

- rFVIIa: 90 microg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 microg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminenta de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmaferență și imunoadsorbtie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

- Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc inițiate concomitent.

SUBCAPITOLUL II: BOALA VON WILLEBRAND

a) Definiție

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boala) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, boala este manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderenței trombocitelor la peretele vascular lezată, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torrentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

b) Transmiterea bolii poate fi:

- Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)
- Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

c) Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristic
1 (60-80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ
2 (15-30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW
2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2B	Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1-5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie «de tip plachetar», receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile multimerii mari ai factorului von Willebrand).

d) Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boala. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastrointestinale, gingivale după extracții dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie sau hemartroze.

e) Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

f) TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1. Obiective:

- oprirea sângerării

- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2. Criterii de includere:

Pentru tratamentul «on demand»:

- episoade ușoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: 20-30 UI/kgc de două-trei ori pe săptămână, la pacienții cu formă severă de boală, cu vârstă sub 18 ani și cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3. Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin FVIII și FvW cu raport FvW / FVIII $\geq 0,91 \pm 0,2$

4. Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII / FVW în cantitate crescută

Tratament	Doza (UI/kgc)	Frecvența administrărilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20-30	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecare
Extracții dentare	20-30	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% cel puțin 1-3 zile
Intervenții chirurgicale ușoare	30-50	doza unică pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenții chirurgicale majore	40-60	doza unică pe zi	FVIII:C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum:

Nivelul F VIII / F VW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusive de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

- Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creștere a nivelului de F VIII / F VW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 și 2 al bolii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.
- Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de F VIII / F VW în timpul sarcinii.
- Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.
- În primele 3-10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesita monitorizare intraspitalicească timp de 7-10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importanta menținerea unor nivele plasmatic de FVIII / FvW de > 50 % atât antepartum, cât și post-partum cel puțin 7-10 zile.

5. Monitorizarea tratamentului

- monitorizarea lunară, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la pacienții cu forme severe
- monitorizarea periodică, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la ceilalți pacienți, în funcție de fenotipul bolii
- monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- apariția inhibitorilor anti-F VIII / FVW

SUBCAPITOLUL III: OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicația?

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicina interna, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu exista medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripția?

Prescrierea medicamentelor de substitutie specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minime și anume, în condiții de:

- spitalizare continua
- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durata de timp se poate face prescripția?

În cazul pacienților care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația substitutivă corespunzătoare pentru 2-3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioada de maxim 3 luni, numai în cazurile în care exista o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru / hematolog / medic de medicină interna atestat). În această situație, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților / adulților instruiți.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 39 modificat de punctul 22. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 40 abrogat de punctul 23. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 41: DCI: ALPROSTADILUM

I. Definiția afecțiunii:

Arteriopatia obliteranta cronică a membrelor inferioare - evoluția progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic și clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică- dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferentială
- arteriopatia senilă - predomina scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale
- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia- afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliteranta (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele și venele la indivizi tineri 20-40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculine
- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

II. Stadializarea afecțiunii:

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulcerăție ischemică, necroza, gangrene.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienții diagnosticați cu Arteriopatie obliteranta cronică a membrelor inferioare, stadiile II-IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil și la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au șanse de succes reduse, au eșuat anterior sau, mai ales, când singura opțiune rămasă este

amputația.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 mg alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 ng alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă,

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 Dg alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2-3 zile la doza uzuală recomandată (40 Dg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 Dg alprostadil (M> fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60-120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 Dg alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1-0,6 ng/kg și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat la 50-100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

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

Pacienții care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutății, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50-100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienți.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni. Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat. Insuficiență hepatică.

Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

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

După prima cura de 3-4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienți au conversie de la stadiile III-IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III-IV se recomandă reluarea terapiei de 3-4 săptămâni. Exista evidente clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3-4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - inițierea se face de către medici de specialitate din Clinică universitară.

CAPITOLUL 42: DCI: IVABRADINUM

I. INDICAȚII

- **Tratamentul bolii coronariene ischemice**

- **Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:**

-- **la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante**

-- **în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.**

II. TRATAMENT

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.

III. PRESCRIPTORI

Tratamentul este inițiat de medici cardiologi/ medici specialiști de medicină internă și medici de familie.

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 42 modificat de anexa 4 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 43: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI (OMACOR)

I. INDICAȚIE

* **Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită**

* **în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.**

II. Stadializarea afecțiunii

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

- **nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL**

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

Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)

În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.

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

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igienico-dietetic și a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)**

- **hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).**

Tratamentul este inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză și pe durată recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

► (la data 21-aug-2013 anexa 1, partea 2, capitolul 43 modificat de Art. I, punctul 8, din [Ordinul 961/2013](#))

CAPITOLUL 44: DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

Definiția afecțiunii:

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiere, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolica sau diastolica).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ține cont de ventriculul afectat inițial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate domina la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascită, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică și diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcina mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de ejeție este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

Stadializarea afecțiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;
- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anumit grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

I. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Ghidul European de Diagnostic și Tratamentul Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III-IV): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizată pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejeție a VS < = 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor

diuretice oral administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg. Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

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

Ghidul European de Diagnostic și Tratamentul Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;
- educație și consiliere intensivă;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenție la strategiile comportamentale;
- creșterea complianței.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții Atacand;
- sarcină și alăptare;
- insuficiență hepatică severă și/sau colestază;
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții Diovan;
- insuficiență hepatică severă, ciroza biliară și colestază;
- insuficiență renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) și pacienți care efectuează dializă;
- sarcină și alăptare;
- eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la copii și adolescenți (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiții) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Inițierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina internă, tratamentul putând fi continuat și de medicii de familie în baza scrisorii medicale.

(la data 27-dec-2016 subpunctul VI. din anexa 1, partea 2, capitolul 44 modificat de punctul 24. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 45: DCI: IRBESARTANUM

Definiții

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (\pm HTA \pm reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (\pm HTA \pm reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30-300 mg/24 ore sau 20-200 micrograme/minut sau între 20-200 mg/g creatinină la bărbat și 30-300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

Indicații

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Boalii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

- a. Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- c. Reducerea degradării funcției renale.

Doze - 300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu > 30% a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală și impune evaluare și tendința la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicații asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluția spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

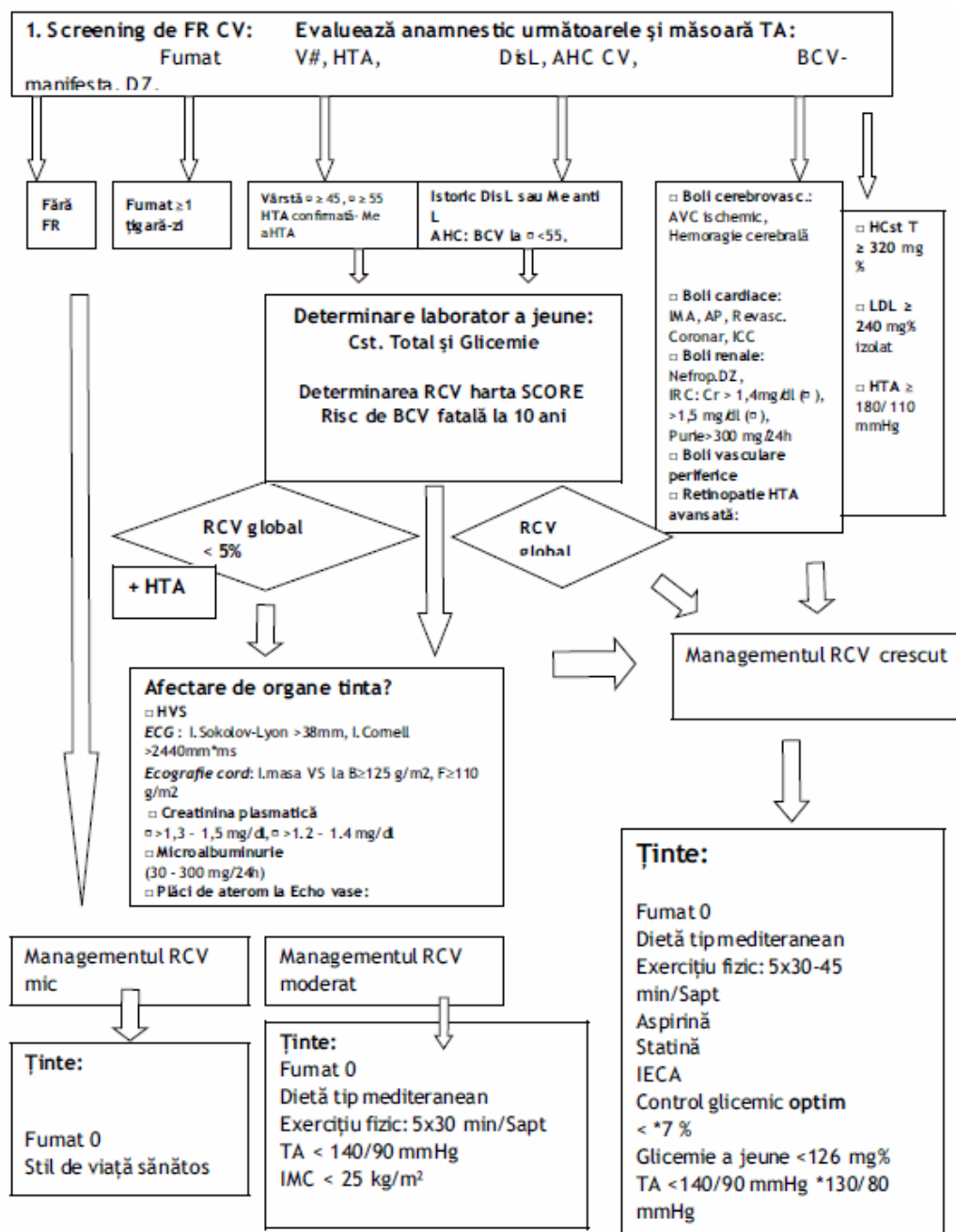
La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni și apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) și potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi și diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global și managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului Sex Vârsta



► (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 46 abrogat de punctul 2. din anexa 1 din **Ordinul 2023/2019**)

CAPITOLUL 47: Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

SUBCAPITOLUL 1: Hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoțesc în evoluție de hipertensiune pulmonară), incidența hipertensiunii pulmonare în populația pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anumit moment în decursul evoluției, posibilitatea operării malformației cardiace și, în consecință, de dispariție/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluției acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte și o perioadă după operație, pentru a face posibile aceste corecții chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A.secundară (malformații cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);

B.idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A) Din categoria pacienților cu malformații cardiace congenitale și care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebit de trei categorii aparte:

1. Malformațiile cardiace congenitale simple cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o rețea de cardiologie pediatrică, numeroși copii rămân nediagnosticați și nu sunt operați la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecția chirurgicală a acestor copii. Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecției chirurgicale la un copil cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară, acești copii trebuie testați invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistențele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din țară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistențe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistențelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluție bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condițiile în care rezistențele pulmonare se mențin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piața farmaceutică românească și au proprietăți vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum și Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2-3 luni, în timp ce în postoperator se menține tratamentul maximum 6 luni - total 8-9 luni de terapie vasodilatatoare pre- și postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiții și a fi complet vindecați la finele acestui tratament.

2. Malformații cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienții la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienți cianotici, cu șunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) și terapia vasodilatatoare care ameliorează condițiile de viață și asigură o supraviețuire de aproximativ 20-30 de ani fără intervenții invazive.

3. O a treia categorie de pacienți o constituie copiii cu malformații cardiace congenitale complexe: transpoziția de mari vase, trunchiul arterial comun și cei cu fiziologie a malformațiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condițiile în care în România asemenea operații de corecție a acestor leziuni se fac de cel mult 5-6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acești pacienți, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că acești copii operați pentru malformații cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenți sau adulți cu necesități particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluția și prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienților cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranța de viață este sub 2 ani.

SUBCAPITOLUL 2: SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

SECȚIUNEA 1: A. PENTRU COPII

(1) CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0-18 ani;
 - malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
 - sindrom Eisenmenger;
 - malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
 - hipertensiunea pulmonară idiopatică;
 - necesitatea dispensarizării acestor pacienți.
- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:**
- Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute

(la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).

- Pacienții sunt reevaluați lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.

- După 2-3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

- **TRATAMENT CU BOSENTANUM:**

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, se va administra în două prize;

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

(2) DURATA TRATAMENTULUI ȘI DOZELE TERAPEUTICE

- **Tratamentul cu Sildenafilum:**

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2-3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0.25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- **Tratamentul cu Bosentanum:**

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9-12 luni.

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratament pe toată durata vieții.

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20-40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.

- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

(3) CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;

- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);

- insuficiență hepatică (Bosentanum);

- boala pulmonară veno-ocluzivă

(4) ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR

- hipertensiune arterială sistemică;

- retinită pigmentară (Sildenafilum);

- ischemie miocardică, aritmii;

- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

(5) MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

SECȚIUNEA 2: B. PENTRU ADULȚI:

(1) CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

1. idiopatică/familială;
 2. asociată cu colagenoze;
 3. asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).
- Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:
1. vârsta între 18 și 70 de ani;
 2. pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II-IV NYHA;
 3. pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
 4. pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
 5. pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

(2) CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

(3) DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

(4) MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

(5) CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a) Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

b) Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

c) Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

d) Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- (i) decesul pacientului;
- (ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- (iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

(6) MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

(7) CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

1. Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o

perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i)Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii)Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii)Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

2. Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

(i)decesul pacientului;

(ii)decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

(iii)decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;

(iv)nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3-7 zile.

(8) MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

(9) CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

1. Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i)Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii)Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii)Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

2. Oprirea tratamentului Bosentanum

(i)decesul pacientului;

(ii)decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

(iii)decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;

(iv)Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil

efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3-7 zile.

3. Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

4. Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

(i)decesul pacientului;

(ii)decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;

(iii)decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

(10) MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

SUBCAPITOLUL 3: AMBRISENTANUM

(1) Indicații terapeutice

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

(2) Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

(3) Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

(4) Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3-4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbarilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

SUBCAPITOLUL 4: MACITENTANUM

(1) Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

(2) Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. EKG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;

5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});

6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;

7. test de mers 6 minute;

8. SaO₂ în repaus și la efort;

9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

(3) Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială

2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

(4) Criterii de excludere:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

3. Contraindicații la Macitentanum

4. Alergie sau intoleranță la Macitentanum

(5) Tratament

1. Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

2. Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

(6) Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

(7) Oprirea tratamentului cu Macitentanum

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

(8) Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;

- alăptare;

- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);

- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

(9) Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

SUBCAPITOLUL 5: RIOCIQUAT

(1) Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru

tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

(2) Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

- 1. radiografie toracică standard;**
- 2. EKG;**
- 3. ecografie cardiacă transtoracică;**
- 4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;**
- 5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});**
- 6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;**
- 7. test de mers 6 minute;**
- 8. SaO₂ în repaus și la efort;**
- 9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;**
- 10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.**

(3) Criterii de includere:

- 1. HTAP idiopatică/familială**
- 2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)**
- 3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă**
- 4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical**

(4) Criterii de excludere:

- 1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)**
- 2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)**
- 3. Contraindicații la Riociguat**
- 4. Alergie sau intoleranță la Riociguat**
- 5. Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului**

(5) Tratament

I. Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

a) Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

b) Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

c) În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

a) Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

b) Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

c) Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

II. Oprirea tratamentului cu Riociguat

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

III. Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1 .
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

(6) Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

► (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 47 modificat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 1379/2015](#))

► (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 48 abrogat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

CAPITOLUL 49: DCI: CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A) Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii:, adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice $> = 100$ ng/ml sau de $> 4X$ valoarea sup. a normalului pentru sex.

B) Pacienți cu prolactinoame rezistente la tratamentul cu bromocriptină - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C) Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D) Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E) Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F) Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G) Pacienți cu sindrom de tija hipofizara și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumoraie, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A) Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale $> = 100$ ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea; altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficiența hepatică sau renală severă;
- excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu

polietilenglicol);

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, rapoarturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B) Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicației pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina.

- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).

- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.

- În cazul macroprolactinoamelor și:

-- GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., FT4, TSH

-- Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de prima intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

a) dimensiunile adenomului și eventuala extensie extraselara, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).

b) existența insuficienței hipofizare asociate;

c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

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

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 2 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu >50% față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

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

A) În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero - ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor

neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B) După stabilirea dozei de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu extensie extraselara care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A) Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B) Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C) Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor $< 2 \times$ normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL $> 2 \times$ normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Pacienți cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/ săptămână;
- Adenoamele hipofizare cu secreție mixtă de GH și PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;
- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol ; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandată de medicii endocrinologi.

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 49 modificat de anexa 5 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 50: DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAȚII

Combinații

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânelui și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice și pe orice cale de

administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbție sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare. De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos și previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

SECȚIUNEA I: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A) Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

B) Femeia în perioada de postmenopauza care survine unei menopauze normale instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ținut pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenția osteoporozei de postmenopauza; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

(evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A) anamneza și examen clinic;

B) examen ginecologic;

C) investigații paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;

- examen Babeș-Papanicolau;

- mamografie bilaterală;

- evaluarea densității minerale osoase - examen DXA - în prezența factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;

- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH;

- valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză;

- valoare de peste 10-12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauza indică o rezervă ovariană diminuată.

- consult cardiologic cu EKG.

SECȚIUNEA II: CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauza precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

SECȚIUNEA III: SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schema terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alți produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5

mg 14 zile/luna. Se mai pot administra în același regim de 14 zile/luna - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0.7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinații estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și utilizarea unor doze mai mici (2.5 mg Medroxioprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

SECȚIUNEA IV: CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic - inițial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babeș-Papanicolau - anual.

2.Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor și de troficitate

3.Criterii de ineficiență terapeutică:

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofic
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

SECȚIUNEA V: CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici:
- cancer de sân prezent, trecut, suspect;
- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
- sângerare genitală nediagnosticată;
- hiperplazie endometrială netratată;
- trombo-embolism venos - tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angina, infarct miocardic;
- HTA netratată;
- Boala hepatică activă;
- Dislipidemie severă;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau excipienți;
- Porfirie cutană tardă.
- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
- Migrena cu aură.
- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
- Durata terapiei peste 5 ani.
- Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

VIII.Prescriptori:

Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului, inițiază tratamentul, ce poate fi continuat și de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 50, secțiunea V modificat de punctul 25. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

CAPITOLUL 51: DCI: FOLLITROPINUM ALFA

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 -20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

SECȚIUNEA III: Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindica sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompa permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

SECȚIUNEA IV: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75-150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 -14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie

un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1.Administrare de FSH 75-150 UI în zilele: 3,4,5,6,7 ale ciclului

2.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3.Se menține doza de 75-150 UI FSH în zilele 8,9 ale ciclului

4.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

5.Administrare hCG 5000 -10000 UI în ziua a10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8,9,10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000- 10000 UI în ziua a11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11,12,13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 -10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptata extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a.Anamneza ambilor parteneri:

1.Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2.Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3.Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4.Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rușeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasma, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației

- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)

- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5-8 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptura ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumina și heparina
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteza, toracocenteza

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10-14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

SECȚIUNEA VI: Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorate bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiență primară ovariană

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

SECȚIUNEA VII: Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori:

Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 51, secțiunea VIII modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 52: DCI: GANIRELIXUM

I. Definiția afecțiunii

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15-20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.

Ganirelixum se folosește împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorate ostilității cervicale

Endometrioza ușoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculii de mărime adecvate. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionica umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineața, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropina, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioara zilei declanșării ovulației.

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

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculii de mărime adecvate. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionica umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiența ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficienta moderată sau severă a funcției hepatice

Sarcina sau alăptare.

- Comorbidități:

Reacții adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidenta a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienți.

Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua 3 a cm(peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care exista prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.

► (la data 28-feb-2017 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 52 modificat de punctul 8. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

CAPITOLUL 53: DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiția afecțiunii

Indicații: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecțiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

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

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu

levonorgestrelum 20 mcg/24h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeți reacții adverse

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h se administrează o dată la cinci ani.

Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

▶(la data 28-feb-2017 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 53 modificat de punctul 9. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 54: DCI: LUTROPINA ALFA

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 -20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)

- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficiente ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scăzut. Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

SECȚIUNEA III: Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindica sarcina

- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col și sperma partenerului

- Uter și cel puțin o trompa permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

SECȚIUNEA IV: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75-150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 -14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000-10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1.Administrare de FSH 75 -150 UI și 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3.Se menține doza de 75-150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8,9 ale ciclului

4.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

5.Administrare hCG 5000 -10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8,9,10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominanat aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11,12,13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 -10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptata extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt. Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH. În cazul obținerii unui răspuns excesiv: Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slabire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinari.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rubeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A.Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG pentru declanșarea ovulației

- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a.evaluarea dezvoltării endometriului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b.evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni:

2.Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pic-ului LH de seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml) dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)

- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal

- creștere în greutate

- distensie abdominală ușoară

- ovare de 5-8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor și a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor și a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie

- insuficiență renală, tromboembolism, ruptura ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 -14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

SECȚIUNEA VI: Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

SECȚIUNEA VII: Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori:

Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 54, secțiunea VIII modificat de punctul 10. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 55: DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție a menopauzei este de 47-55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca. 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitații, tulburări de somn, cefalee
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL cholesterol
- osteoporoza și fracturi de fragilitate

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca. 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

Indicații terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic)
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare
- prevenirea osteoporozei

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1-4 ani), durata tratamentului este de 1-2 ani. Tibolonum se administrează oral, în doza de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea inițială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebita
- examen clinic - TA
- Glicemie, TGO, TGP
- examen ginecologic
- mamografie
- ecografie utero-ovariana (endometru)
- EKG, examen cardiologic

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicațiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)
- HTA
- Diabet zaharat
- Astm bronșic
- Lupus eritematos systemic
- Epilepsie
- Migrena/cefalee severă
- Otoscleroza
- Sechele AVC, BCI
- Boli hepatice

Prescriptori: medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

CAPITOLUL 56: DCI: FOLLITROPINUM BETA

I. Definiția afecțiunii:

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

II. Stadializarea afecțiunii Nu e cazul.

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

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scăzut
- Prolactina normală
- Ovar polichistic

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

Există mari variații inter și intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convențională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schema de tratament secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare

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

Anovulația cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea

foliculara și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indica un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000- 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7-14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropin beta și ovulația poate fi indusă prin administrarea de gonadotropina corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenta unor foliculi preovulatorii multipli care depășesc 14 mm semnaleză riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă. Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediate diagnosticate Insuficiența ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcină Fibroame uterine incompatibile cu sarcină

- Comorbidități: Reacții adverse:

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și la alte gonadotropine tratamentul poate fi asociat cu tromboembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua 3 a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/ml)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

- Non-compliant: Nu este cazul.

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

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

(la data 28-feb-2017 subpunctul VIII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 56 modificat de punctul 11. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 57: DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiția afecțiunii

Vezică hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

II. Stadializarea afecțiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezică hiperactivă "uscăță"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie
Vezică hiperactivă "umedă"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență urinară
Vezică hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus

	Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară prin urgență
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară de stress
Incontinența urinară de stress	Incontinența urinară la efort, sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1-2

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

Tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinina < 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mgo data pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mgo data pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maxima de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât și în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81-85.)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

- Pacienți sub hemodializa

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă

Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- Reacții adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse

în studiu. Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobisnute > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastro-intestinale	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastroesofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
Infecții și infestări		Infecții de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolență Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseala Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice și subcutanate		Piele uscată	
Tulburări renale și urinare		Dificultăți micționale	Retenție urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

- Comorbidități

Atenționări și precauții speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonați)
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indica efecte directe nocive asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreția Solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacinum și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- Non-respondenți

Nu există date clinice.

- Non-complianți

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uro-ginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

CAPITOLUL 58: DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicații

Tolterodina și Solifenacin fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de vezică urinară hiperactivă cu simptome de incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și enurezis nocturn.

Tratament

Doze

Tolterodinum

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcție de răspunsul individual și toleranță. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

Solifenacinum

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 59 abrogat de punctul 27. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 60: DCI: CINACALCET HIDROCLORID

SECȚIUNEA 1: Indicații

Cinacalcet hidrocloreid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

- 1.** iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
- 2.** absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) și hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
- 3.** calcemie totală corectată > =8,4 mg/dL;
- 4.** aluminemie < 20 μ g/L sau între 20-60 μ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

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

SECȚIUNEA 3: Doze

- (1)** Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.
- (2)** Doza de întreținere: între 30-180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60-90 mg/zi).
- (3)** Ajustarea dozei: se face la 2-4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150-300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei: 30 mg/zi -> 30 mg x 2/zi -> 90 mg/zi -> 60 mg x 2/zi -> 90 mg x 2/zi, în funcție de:
 - a)** calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
 - b)** calcemie totală corectată între 7,5-8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este < = 5,5 mg/dL și produsul fosfo-calcic < 55 mg²/dL²). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;
 - c)** calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creșterea

calcemiei > 8,4 mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. În funcție de nivelul iPTH seric:

a) Între 150-300 pg/mL - se menține aceeași doză;

b) peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2-4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția hipocalcemiei;

c) sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

SECȚIUNEA 4: Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5-8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a) persistența iPTH peste 500-800 pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b) apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcificaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

SECȚIUNEA 5: Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

SECȚIUNEA 6: Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

CAPITOLUL 61: DCI: CETRORELIXUM

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limită se bazează pe constatarea faptului ca rata fecundității lunare în populația generală este de 15 -20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86-94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)

- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficiente ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Prevenirea ovulației premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

SECȚIUNEA III: Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenta afecțiunilor care contraindica sarcina
- Absenta infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompa permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

SECȚIUNEA IV: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI GnRH (CETRORELIXUM):

- 1.Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2,3,4,5,6 ale ciclului
- 2.Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcție de ora administrării)
- 3.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)
- 4.Administrare de FSH 225 UI și 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6,7,8,9 ale ciclului
- 5.Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)
- 6.Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a.Anamneza ambilor parteneri:

1.Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2.Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3.Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4.Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35-40 ani

Testarea imunității la rușeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasma, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografie

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației

- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

*Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l ;ansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml) dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)

- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5-8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptura ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumina și heparina
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiența a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 -14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

SECȚIUNEA VI: Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități: Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

SECȚIUNEA VII: Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori:

Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 61, secțiunea VIII modificat de punctul 12. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 62: DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

SECȚIUNEA I: Criterii de diagnostic

(1) _

1. examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.

2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.

4. imagistica - ideal rezonanța magnetică nucleară (RMN), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast.

5. Examen histopatologic +/- imunohistotochimie.

(2) Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

(3) Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârstă sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

(4) Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

(5) Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

(6) Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

SECȚIUNEA II: Tratament

(1) Obiective:

a) înlăturarea tumorii,

b) inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,

c) prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

(2) Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare

2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)

3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm

- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul tumorilor de peste 2 cm, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secrete nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

a) Agoniștii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH și IGF-1 modest crescute
- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant în doza maximală
- doza de Cabergolina recomandată: 2-4 mg/săptămână.

Există dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolina pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) - se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral. Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) - este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF-I sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolina.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2 % din pacienți).

3. Radioterapia hipofizara este o metoda de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactica este preferata radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

(3) PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

- În microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm, chirurgia de preferat transsfenoidală este tratamentul primar.

În cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se poate opta pentru administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată); radioterapie sau reintervenția chirurgicală.

În tumorile hipofizare mari (20 mm sau mai mare), fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial după 3 luni de doza maximă de analog de somatostatină și Cabergolina, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale, inclusiv în cazul tumorilor cu extensie în sinusul cavernos.

Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/sau IGF1, se adăuga radioterapia.

- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

- Indiferent de mărimea tumorii în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

SECȚIUNEA III: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A) Pacienți cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică, sau cei cu contraindicație chirurgicală

B) Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C) Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dubla terapie

D) Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație. Pacienții din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul medical al pacientului/foaia de observație.

Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale vor rămâne eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.

E) Pacienții cu contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație.

F) * La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți)

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

(A) Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a) Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză _ TOTG (75 g glucoza p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 1 ng/ml în cursul TOTG, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b) Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 2.5 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c) IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

d) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil RMN cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

(B) Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru

a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiana

SECȚIUNEA IV: DOZE

(1) LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Pentru Lanreotidum PR: se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă evaluarea efectuată după 3 luni indică un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

(2) OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH sub 1ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

(3) PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

SECȚIUNEA V: MONITORIZAREA ACROMEGALIILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări

anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în cadrul TOTG, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumoră hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolina cel puțin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienții cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiența terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A) Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1ng/ml
- IGF1 normal pentru vârstă și sex

B) Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- Media GH seric bazal peste 2,5 ng/ml, a cărei valoare nu s-a redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

SECȚIUNEA VI: ALGORITM TERAPEUTIC

(1) _

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical sau preoperator la pacienții cu dimensiuni ale adenomului ≥ 20 mm sau pacienții cu contraindicații operatorii.

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă inițierea tratamentului cu doză minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatin răspunsul este parțial, se vor administra doze mai mari: Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, la care se poate asocia Cabergolina în doza de 2- 4 mg/săptămână. Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, se poate crește doza la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină de generația I nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant are posibilitatea de a schimba analogul de somatostatin de generația I a în doză maximă sau de a iniția terapie cu analogul de somatostatin de generația II-a - Pasireotide LAR în doza de 40 mg la

fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60mg la fiecare 4 săptămâni.

E. În cazul pacienților cu răspuns parțial la terapia adecvată cu analogi de somatostatina în doză maximă, se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doza de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doza de 40 mg/săptămâna cu posibilitate de creștere până la 80 mg/săptămână, cu sau fără asociere de Cabergolina în doza de 2-4 mg/săptămână.

F. În cazul pacienților necontrolați prin terapia adecvată cu analogi de somatostatină în doză maximă se poate opta pentru monoterapie alternativă: tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant).

Pentru pacienții cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoza sau media GH bazal)

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/radiocirurgical/radioterapie), medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicație chirurgicală.

(2) CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optima nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina în asociere cu Cabergolina 2-4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I-a în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolina sau radioterapie hipofizară.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare

SECȚIUNEA VII: CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

SECȚIUNEA VIII: DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie

administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/administrare.

În cazul în care doza maximă de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doza de 2-4 mg/săpt.

SECȚIUNEA IX: Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4-8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5-10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

E. dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatina și Cabergolina), se poate opta pentru:

- terapie cu Pasireotide LAR în doza de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, cu posibilitatea de escaladare a dozei până la 60 mg/4 săptămâni în cazul controlului sub-optimal (în cazul în care analogul de somatostatina de generația a II-a nu a fost utilizat anterior).

ȘI/SAU

- reintervenție chirurgicală

ȘI/SAU

- iradiere hipofizară

SECȚIUNEA X: Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial+/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

SECȚIUNEA XI: PRESCRIPTORI

Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 62 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 28-feb-2017 alin. (4), subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 63, secțiunea I abrogat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 63: DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

SECȚIUNEA 0:

(1) Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10HPF)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2-20/10 HPF)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10HPF)
4. Neoplasme mixte neuroendocrine-nonneuroendocrine, MINEN

(2) Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):

Grad	Grading propus pentru TNE			
	Indexul mitotic (10 HPF*)		Indicele Ki-67 (%)	
G1	< 2		< 3	
G2	2 - 20		3 - 20	
G3	> 20		> 20	

*Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ('hot spots'); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, dar și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10% atât pentru a preveni creșterea tumorală dar și a o inhiba. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

SECȚIUNEA I: CRITERII DE DIAGNOSTIC**SUBSECȚIUNEA 1:**

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc. sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68 Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este

utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplazice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5- HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc.)

3. Asimptomatic

SUBSECȚIUNEA 2:

(1) Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56 și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazuri selecționate.

Exista cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

SUBSECȚIUNEA 3:

(1) Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor. Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapie sistemică;

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC

și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

SUBSECȚIUNEA 4: Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorală. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, funcțională sau nefuncțională, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017-), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală.

6. Tumori neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc.) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstrați în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

(1) _

a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid;

b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA;

c) evaluarea răspunsului tumoral.

(2) Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament (a+b), apoi la 6 luni de tratament (a+b+c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni (a+b).

(3) Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.

IV. Posologie

1.Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR) 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-entero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i.m. la fiecare 28 zile.

2.Lanreotid Autogel 120 mg - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 miu g x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i.m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică universitară și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 63 modificat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 2, capitolul 64 abrogat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 461/2010](#))

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 65 abrogat de Art. I, punctul 2., alin. (50) din [Ordinul 361/2014](#))

▶ (la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 2, capitolul 66 abrogat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 461/2010](#))

CAPITOLUL 67: DCI: SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin hipotonie și tulburări de alimentație neonatale, ulterior cu hiperfagie și obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, și tulburări cognitive și de comportament.

În 65-70% din cazuri, cauza e deleția parțială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25-30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocării la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență - 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH și respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsuri specifice
Endocrinologie	Auxologie - înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, +/- pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă - pentru pacienții pediatrici Funcție tiroidiană - TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta > = 6 ani - evaluare metabolică - hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, +/- test oral de toleranță la glucoză pentru pacienții la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans) Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie abdominală +/- Evaluare compoziție corporală - DXA sau bioimpedanță
Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutrițională (pediatru/endocrinolog/diabetolog/dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziție dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie și psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie - la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc scolioză

Vârsta de inițiere - minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezității; în cazuri individualizate se poate iniția încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicații de inițiere terapie - obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienții acestuia, sarcina.

IV. Tratament - doze, mod de administrare

Pacienți de vârstă pediatrică - terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m², cu ajustarea dozelor la

3-6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1mg/m².

În perioada de tranziție - 0,1-0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

V. Monitorizare

(1) _

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția/agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

(2) Reguli monitorizare

- La 3-6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de buna practică clinică și la vârsta medie pubertară.

- La 6-12 luni evaluare compoziție corporală - circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță - pentru determinarea procentuală a grăsimii și a masei musculare corporale

- La 6-24 luni, în mod individualizat - determinarea vârstei osoase

- Repetare polisomnografie:

-- în primele 3-6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani și cu apnee ușoară/absența apneei

-- în primele 4-6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată

- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie

- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluare progresiei scoliozei - la nevoie

- Monitorizare la 6 luni a funcției tiroidiene (TSH, freeT4)

- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal la 6 luni sau în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress - dozare cortizol bazal +/- ACTH, respectiv teste dinamice

- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie și/sau HbA1c, OGTT)

- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă

- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

(3) Criterii de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă

- Epifizioliza

- Apariția crizelor comițiale

- Dezvoltarea unei neoplazii

- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

(4) Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată

- Hipertensiunea intracraniană benignă

- Edeme

- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei

- Apariția rezistenței la insulină

VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție - după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3-6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1-0,2 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj Napoca, Constanța).

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 67 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 2, capitolul 68 abrogat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 461/2010](#))

CAPITOLUL 69: DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

SECȚIUNEA 1: I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

1. Indicații

- **Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)**

- **Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi**

- **Tratamentul pacienților cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie**

- **Tratamentul afecțiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen**

Doza: 1-2 g/kg corp/cură

Durata curei: 2-5 zile

Repetiția curelor la 4-6 săptămâni

SECȚIUNEA 2: II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

1. Indicații

- **Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre**

- **Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune**

- **Tratamentul acut al crizei miastenice**

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

▶ (la data 10-mai-2012 anexa 1, partea 2, capitolul 69 modificat de Art. I, punctul 1., litera C. din [Ordinul 423/2012](#))

CAPITOLUL 70: DCI: RIBAVIRINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	800-1200 mg în două doze
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	400-800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 70 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 71: DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL],

Tratament**Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20,000 și negativarea AgHBe,

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg-săpt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală, în infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală,

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori**Medici în specialitatea nefrologie.**

(la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 71 modificat de punctul 16. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 72: DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL],

Tratament**Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20,000 și negativarea AgHBe,

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional: renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1-2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală, în infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală,

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori**Medici în specialitatea nefrologie.**

(la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 72 modificat de punctul 17. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 73: DCI: LAMIVUDINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament**Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudium, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	$> =50$	30-50	10-29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 73 modificat de punctul 18. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 74: DCI: INTERFERONUM ALFA 2B**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament**Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 74 modificat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 75: DCI: INTERFERONUM ALFA 2A**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament**Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x 3/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 75 modificat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 76: DCI: ENTECAVIRUM

Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	$> =50$	30-50	10-29	< 10	HD
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudină)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 76 modificat de punctul 21. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 77: DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	$> =50$	30-50	10-29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 77 modificat de punctul 22. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 78: DCI: CASPOFUNGINUM

Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă Evaluarea riscului - Carmeli

A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invazive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive	3

B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidități	1
2) Vârstnic cu comorbidități	2
3) Pacient imunodeprimat: - AIDS - BPOC - Cancer - BMT	3

Tratament**Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

CAPITOLUL 79: DCI: VORICONAZOLUM**Indicații**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli**A. Contactul cu sectorul sanitar:**

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invazive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive	3

B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidități	1
2) Vârstnic cu comorbidități	2
3) Pacient imunodeprimat: - AIDS - BPOC - Cancer - BMT	3 sau 3

Tratament**Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x2/zi în aspergiloză și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x2/zi.
- oral (comprimate și suspensie):
- Gr.> 40 Kg: 400 mg, po, x2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x2/zi
- Gr.< 40 Kg: 200 mg, po, x2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x2/zi

CAPITOLUL 80: DCI: MITOXANTRONUM**Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:**

- forma secundar-progresivă a SM
- în cazul eșecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluției SM

Efectele dovedite ale produsului:

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică

- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă,

dar,

- cu riscul reacțiilor adverse importante

- hematologice

- cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/m² suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni

- o doză maximă cumulativă de 140 mg/m² suprafață corporală

- în total 8-12 doze în 2-3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției S.M.. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

CAPITOLUL 81: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 81 cod (L002G): DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ

SECȚIUNEA I:

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă, trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie în care medicii specialiști și primari neurologi au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisia de Neurologie a Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- **Sindromul clinic izolat (CIS);**

- **Forma cu recurențe și remisiuni;**

- **În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;**

- **Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;**

- **Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).**

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficientă au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" -CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales

cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

SECȚIUNEA II: Criteriile de includere a pacienților cu scleroza multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);

Pacienții cu scleroza multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii

- Pacienții cu scleroza multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;

- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:

- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾;

⁽¹⁾În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

- afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiența renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.

- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;

- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾;

⁽²⁾În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

- sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

- Imobilizare definitivă la pat (EDSS > = 8);

- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urma situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absentei semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

SECȚIUNEA IV:

Acest protocol terapeutic pentru Romania își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcina asociată sclerozei multiple:

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional ca tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mama depășește riscul pentru făt, evaluat de medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

- Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de reactivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta1-a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou născuților/sugarilor alăptați.

- Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;

- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

SECȚIUNEA V: Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

SUBSECȚIUNEA 1:

(1) Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca prima soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de prima alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub forma de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă intersanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

(2) Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice indicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

SUBSECȚIUNEA 2: Întreruperea temporară a tratamentului

(1) În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regula generală (de la care există și excepții - ref. mai jos) întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

(2) Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;

- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

(3) În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:

-- sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

-- boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.

- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:

-- Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin 1 puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificador de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

(4) Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice-scleroza multiplă.

SUBSECȚIUNEA 3: Clase de medicamente

Interferon beta 1b (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroza multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze și mod de administrare: 8 milioane UI/doza, 1 data la 2 zile, subcutanat.

Interferon beta 1a cu administrare intramusculară

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Doze și mod de administrare: 30 micrograme/doza, 1 data pe săptămână, intramuscular

Observație: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

Interferon beta 1a cu administrare subcutanată

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroza multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Doze și mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienții între 12 și 18 ani, se va administra doar în doza de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe săptămână.

Glatiramer acetat

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5;
- Sindromul clinic izolat.

Doze și mod de administrare (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferința și toleranța pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doza, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

Observații:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

Peginterferon Beta 1-a

Indicații la inițierea terapiei:

Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

Doze și mod de administrare

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicații și precauții

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

(*adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management in Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists" - BMC Neurology - 2019, 19:130 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și

cefalee ce survin la câteva ore după administrare.

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
- Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare

- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)
- În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.
- Titarea dozei la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.

- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină) - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.

- TSH - periodic

- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

Teriflunomidum

Indicații la inițierea terapiei:

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;

Doză și mod de administrare: 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

Observații:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă - inclusiv numărătoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completa trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerată:

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine

tolerată;

- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

Natalizumab

Indicații la inițierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.

- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).

Doze și mod de administrare: 300 mg/doza, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

Observații:

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
 - leucoencefalopatie multifocală progresivă;
 - infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
 - insuficiență hepatică;
 - reacții de hipersensibilitate.

Alemtuzumabum

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații la inițierea terapiei:

Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidante în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM- captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificador de boală și cel puțin 9 leziuni T2- hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze și mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doză totală de 60 mg)
- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observații

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesita premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1);

- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul ca procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 luna între cele doua terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti- membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

- Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

Ocrelizumabum

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică la inițierea terapiei

Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează* pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nici o terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii** a căror boală nu este foarte activă.

Doza recomandată

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicația pentru reacțiile asociate perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

- antihistaminic, cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza inițială

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observații

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.

- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei

- administrarea de tratament simptomatic

- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.

- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

Fingolimodum

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la pacienți adulți:

- cu activitate intensă a bolii în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte de administrarea primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

> 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament; o peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

- Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:

-- cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;

-- când, după intervalul de 6 ore, au loc:

--- frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;

--- nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;

--- interval QTc > = 500 msec.

Contraindicații

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
- Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa I-a sau III.
- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
- Pacienți cu interval inițial QTc > = 500 msec.

- Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

SECȚIUNEA VI: Anexa nr. 1: Alemtuzumab - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	- Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. - Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. - Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	- Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. - Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

►(la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 81 modificat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.					
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau	X				

	insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.		
Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab			
	Lunar	Trimestrial	
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	X		
Teste ale funcției tiroidiene:		X	

CAPITOLUL 82: DCI:FULVESTRANTUM

I. Indicația terapeutică

Fulvestrantum este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioară).

II. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER+)
- status post-menopauzal
- boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
- dovada progresiei bolii, în oricare dintre situațiile următoare:
- în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanță SAU
- în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

- pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

IV. Doza și mod de administrare

1. Denumire comercială și forma de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce conțin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml soluție; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

2. Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât sa existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

3. Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traiecului nervului sciatic.

4. Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie să continue atâta timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabilă).

5. Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă

(clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.

- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traiecului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociată cu locul de administrare.

- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.

- Risc potențial pentru apariția osteoporozei

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen clinic complet

- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totală, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalină, LDH, albumina serică - periodic

- Exame imagistice - radiografie pulmonară, ecografie abdominală, ex CT/RMN, elastografie glande mamare și regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasă - periodic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.

- Progresie clinică sau imagistică, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:

- Apariția leziunilor noi

- Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente

- Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii - deterioare simptomatice)

- Efecte secundare (toxice) nerecuperate

- Cele mai frecvente reacții adverse (> 10%; foarte frecvente): greață, creșterea valorii AST, ALT, ALP, astenie, bufeuri, reacții la locul injectării, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, artralgii și dureri musculoscheletale

- Reacții adverse frecvente (între 1% și < 10% incidență): infecții ale tractului urinar, anorexie, cefalee, tromboembolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, durere de spate, reducerea numărului plachetelor sanguine, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică

- Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacții anafilactice, insuficiență hepatică, hepatită, creșterea nivelului gama-GT, hemoragie la locul injectării, hematom la locul injectării, nevralgie

- Decizia medicului

- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul
Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 82 modificat de punctul 6. din anexa 1 din **Ordinul 854/2019**)

CAPITOLUL 83: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

SECȚIUNEA 1: A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

- vârstă > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia;
- b) *Alternativ*: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

SECȚIUNEA 2: B. Cancer mamar

I. Indicații:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm

mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 3: C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicații

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de

linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. I. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. II. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 4: D. Cancer renal

I. Indicații

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat

chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, odată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 5: E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicații

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, la prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

c. Bevacizumab, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în neoplasmul ovarian epitelial, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, variant 999 coduri de boală)

a. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

b. Status de performanță ECOG 0-2

c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus

d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline

b. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab

d. Sarcină/ alăptare

e. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

j. Alte afecțiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni.

b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, până la 6-10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6-8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni.

c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de 10 mg/kgc, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere

cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

- a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicația de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHAIII-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 6: F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicații

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere

- a. Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.
- b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- c. Status de performanță ECOG 0 - 2
- d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat
- e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- a. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- c. Sarcină/alăptare
- d. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Fistule, perforații, ulcere nevindicate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu

Bevacizumab

IV. Posologie

- a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină:
- b. Doza recomandată de bevacizumab este de 15 mg/kgc, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.
- c. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

- a. monitorizarea clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforație gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 04-feb-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 83 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 138/2020](#))

CAPITOLUL 84: DCI IMATINIBUM

SECȚIUNEA 1: A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Tratament de rechallenge la pacienții cu GIST-uri maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretratați cu imatinib și sunitinib

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretrată cu imatinib și sunitinib
 - Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:
 - dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut > 5/50HPF
 - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
 - localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2 cm și cu index mitotic < 5/50HPF
 - marginile chirurgicale microscopic pozitive
 - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
 - Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice

- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- sarcina/alăptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- GIST: 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- DFSP: 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3-6 luni

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

SECȚIUNEA 2: B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

I. Indicații:

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R alpha

II. Criterii de includere:

A) La pacienții adulți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R alpha

B) La pacienții copii și adolescenți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa - interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

III. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de

tratament cu medicamentul inițial;

IV. Tratament:

A) Doze:

1. Pacienți adulți:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)- 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinaire a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. copii și adolescenți:

- LMC faza cronică și faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

B) Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C) Ajustări sau modificări ale dozei:

- Toxicitate hematologică (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- Toxicitate nehematologică:
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispăre; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - Toxicitate hepatică:
 - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

V. Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B
- risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinaire genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R alpha

VI. Întreruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranță la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 84 modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 85: DCI: BORTEZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, 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 stern hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

- indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

III. 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

1. MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

- Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.

2. MIELOM MULTIPLU (pacienți netratați anterior)

a) pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

- Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.

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

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament,

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

- Pot fi administrate până la 4-6 cicluri din acest tratament asociat.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internațional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriți sunt (adaptat fiecărei situații în parte):

a) nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),

b) serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,

c) leziunile osoase prin imagistică,

d) determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),

e) plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară

f) cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare și/sau imunohistochimie.

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < / = 5% PC în MO

VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteină M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere > / = a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > / = 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > / = 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > / = 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > / = 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > / = 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.
- PC = plasmocite; MO = măduva osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.	

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul insuficienței hepatice severe.

VI. REACȚII ADVERSE

a) Infecții și infestări:

- foarte frecvente: herpes zoster,
- frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.

b) Tulburări hematologice și limfatice:

- foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
- frecvente: ieucopenie, limfopenie.

c) Tulburări ale sistemului nervos:

- foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
- frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.

d) Tulburări gastro-intestinale:

- foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
- frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.

e) Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

- foarte frecvente: erupții cutanate,
- frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂȚI

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinițiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 85 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 86 abrogat de Art. I, punctul 2., alin. (51) din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 87: DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar) (L014C)

SECȚIUNEA I: Indicații

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV

3. Leucemia limfatică cronică CD20+

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

SECȚIUNEA II: Criterii de includere

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+

a) netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip CHOP sau CHOP-like.

b) tratament de linia a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:

a) netratat anterior, în asociere cu chimioterapie

b) chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

c) care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

3. Leucemia limfatică cronică CD20+

a) netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie

b) pacienți adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)

a) tratament de linia 1, a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN

5. Terapie de menținere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):

a) Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducție

b) Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

1. Infecții severe, active

2. Hepatita cronică VHB+ activă

3. Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de șoarece sau la excipienții din compoziția produsului.

4. Pacienți sever imunocompromiși.

SECȚIUNEA IV: Metode de diagnostic

- hemoleucograma+formula leucocitară

- examen medular

- imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduva prin citometrie în flux

- examen histopatologic cu imunohistochimie: biopsia - de cele mai multe ori ganglionară - urmată de examenul histopatologic și imunohistochimic permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignităților, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferențial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.

* De reținut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, funcția renală, funcția hepatică

- examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).

- Testele citogenetice și de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.

- Testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puțin AgHBs și anti HBc)

- deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate și să primească acordul specialistului hepatolog.

SECȚIUNEA V: Tratament

A) LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

a. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau

b. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a primului ciclu, urmată în ciclurile ulterioare

de rituximab forma subcutanata în doza fixa de 1400 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu - total 8 cicluri

B) LMNH: monoterapie - 375 mg/m²/saptămână - administrare intravenoasa x 4 săptămâni

C) LLC:

a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

b. în asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) și a primit doza zilnică recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m² în ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata de o doza de 500 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor 2 - 6; rituximabul se oprește după ciclul 6. Venetoclax trebuie administrat în doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

D) Tratament de menținere:

a. 375 mg/m² administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

SECȚIUNEA VI: Monitorizarea tratamentului:

- Monitorizare hematologica

- Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariția unor simptome neurologice noi sau agravarea unor preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecțiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.

- Monitorizare atentă cardiologică la pacienții cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică

- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+

SECȚIUNEA VII: Întreruperea tratamentului

a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabilă

c. reactivare hepatita B

d. apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infecții severe, active.

Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

► (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 87 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

CAPITOLUL 88: DCI: ANAGRELIDUM

I. Indicația terapeutică: Trombocitemia esențială

II. Criterii de includere în tratament

(1) Diagnostic pozitiv de trombocitemie esențială.

(2) Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârsta, simptomatologie clinică și anamneza, viteza de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

(3) Criterii de risc pentru tromboza și embolism:

a) Vârsta peste 60 de ani

b) Antecedente trombohemoragice

c) Numărul plachetelor (peste 1000 X10⁹/L)

d) Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiente de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombina, etc.). Nivelurile foarte crescute ale FU și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale,

intervenții chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul

Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5mg/zi timp de o săptămână și doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărțită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub $600 \times 10^9/L$ pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

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

Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.

Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mm³ sau scădere de 50%).

După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.

Precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QT.

Monitorizare hepato-renală.

Se recomandă precauție în utilizarea la copii și adolescenți.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranță/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacții adverse
- Eșec terapeutic

VII. _

VIII. Prescriptori - medici hematologi și oncologi după caz

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 88 modificat de punctul 27. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

CAPITOLUL 89: DCI: INTERFERON ALFA 2B

SECȚIUNEA I: A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei.

- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.

- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) poate necesita șase luni sau mai mult.

- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al

vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) Reacții adverse:

Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

b) Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA II: B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Leucemie mieloidă cronică

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

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.

- S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).

- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4-5 milioane UI/mp și zi).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) Reacții adverse:

Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

b) Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.

Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în

antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

c) Non-responder: Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt după 8-12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

SECȚIUNEA III: C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Limfom folicular

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

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puțin una dintre următoarele caracteristici:

- masă tumorală mare (> 7 cm),
- apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
- simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
- splenomegalie depășind zona ombilicului,
- obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
- afectare orbitală sau epidurală,
- efuziune seroasă sau leucemie.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) Reacții adverse:

Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

b) Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. Prescriptori:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

SECȚIUNEA IV: D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Mielom multiplu

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

- Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, reinducție și/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) Reacții adverse:

Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

b) Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI

- Medicii Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA V: E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primara (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

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

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internațional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.

- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3MU de 1-2 X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3MU /zi
- ET: se începe cu 3MU de 1-2 X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3MU /zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X 3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. – Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. – Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) Reacții adverse:

- întrerupere tratament în caz de:

a)afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,

b)reacții de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

b) Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA VI: F. Definiția afecțiunii: Melanom Malign

I. Stadializarea afecțiunii

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

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

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

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)

- Granulocitele < 500/mm³

- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale

- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe

- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze

- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)

- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată

- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.

- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente

- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecțiuni tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm³ (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mm³ (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

V. Tratament

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

Tratament de întreținere: 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranță dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

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

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer.

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic.

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VII. Reluarea tratament

După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

VIII. IX. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

SECȚIUNEA VII: G. Definiția afecțiunii: Tumoră carcinoidă

I. Stadializarea afecțiunii

- Tumoră carcinoidă

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

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

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

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3-9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză

zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

V. Criterii de excludere din tratament:

a) Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrete pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

b) Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

c) Non-responder NA

d) Non-compliant NA

e) Reluare tratament (condiții) - NA

VI. Prescriptori

- Medici specialiști oncologie medicală.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 89 modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

CAPITOLUL 90: DCI: EPOETINUM

SECȚIUNEA I: Indicația terapeutică

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer [tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)], la care se administrează chimioterapie.

2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

SECȚIUNEA II: Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică $< / = 500$ mUI/ml.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, foliați, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

SECȚIUNEA IV: Tratament

I. _

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei < 10 g/dl [$6,2$ mmol/l] pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [$7,5$ mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține

hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25-50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

II. Doze

1. Epoetina alpha

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut $> / = 40000$ celule/microl față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/microl față de valorile inițiale la un interval de 8-9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut $> / = 1$ g/dl ($> / = 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut $> / = 40000$ celule/microl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 pg (6,75 microg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 microg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic și reticulocite
 - feritina serică sau sideremie și CTLF
 - Vitamina B12, folați
 - uree, creatinina
 - medulograma (cazuri selecționate)
 - Test Coombs (când se suspicionează existența hemolizei)
 - Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)
- Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare și corectate anterior inițierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudență:

- pacienții cu afecțiuni hepatice
- pacienții cu siclemie
- pacienții cu epilepsie

SECȚIUNEA VI: Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8-9 săptămâni de la inițiere față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

SECȚIUNEA VII:

Prescriptori: Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 90 modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

▶ (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 91 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 1379/2015](#))

CAPITOLUL 92: DCI: CYPROTERONUM

I. Definiția afecțiunii

- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecțiunii

- a) Cancer prostatic localizat
- b) Cancer prostatic local avansat
- c) Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

- a) Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

- b) Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason > 8.

- c) Cancer prostatic metastazat hormonodependent

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

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcțiile hepatice și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

- Non-responder

Cancer prostatic hormonorezistent

- Non-compliant

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicala

CAPITOLUL 93: DCI TRASTUZUMABUMUM

SECȚIUNEA 1: Tratamentul cancerului mamar incipient și avansat local

I. Indicații:

a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;

c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH) pentru Her2;

d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică

e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

- Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu > = 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul recidivei bolii
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

SECȚIUNEA 2: Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicații:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ și test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazată sau boală local avansată, inoperabilă;
- e) FEVS $\geq 50\%$.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS $< 50\%$ sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială și fără a se normaliza în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcină/alăptare;
- e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doza de întreținere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Decizia va aparține medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
- b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- e) decizia medicului oncolog curant
- f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6-12 săptămâni însă pot exista excepții, justificate, de la aceasta regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 93 modificat de punctul 9. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 94 abrogat de punctul 28. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 95 abrogat de punctul 29. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 96 abrogat de punctul 30. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 97: DCI: ERLOTINIBUM

SECȚIUNEA 1: A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.

b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusului mutațional EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-3;

c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;

d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicațiile de linia 1 și de menținere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficiență hepatică sau renală severă;

b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcina/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

e) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;

f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepția pacienților care încă prezintă beneficiu clinic)

- până la apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);

- tratamentul se va întrerupe în cazul non-compliancei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg

- se administrează cu 1 ora înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

SECȚIUNEA 2: B. Cancerul de pancreas

I. Indicații

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;

- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic

- ECOG 0-2;

- vârsta > 18 ani

- funcții hepatică și hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului

specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continua până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariția unor toxicități inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 97 modificat de punctul 10. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 98: DCI: PEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $> / = 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- în cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $> 10\%$ dar $< 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienții prezintă alți factori de risc asociați (vezi tabelul nr. 1)
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $< 10\%$ profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

a) Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie

- Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ sau $< 1,0 \times 10^9/l$ care se estimează că va scădea sub $0,5 \times 10^9/l$ în interval de 48 ore, însoțit de febră sau semne clinice de sepsis

b) Infecții cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie și/sau febră

c) Toleranța dificilă la tratament adjuvant care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS;DFS)

3. _
Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică [POZĂ - A se vedea actul modificator]

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

- Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

a) ex clinic:

- semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
- apariția edemelor
- dimensiunile splinei

b) hemoleucograma

c) probe hepatice și renale

d) albumina serică

e) probe bacteriologice

f) ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută

g) radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asocieră cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile

- Reacții de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

► (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 98 modificat de punctul 9. din anexa 1 din Ordinul 618/2017)

CAPITOLUL 99: DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

a) în asocieră cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.

b) ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonal prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat

c) în asocieră cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonal prezenți.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH) pentru Her2;

d) stadiu metastatic;

e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

c) sarcina/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc

beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)

- sarcină/alăptare;

- decizia medicului oncolog curant

- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 99 modificat de punctul 11. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul I.. din anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 34., litera B. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 100: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K): DCI BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero CT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc.).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- **Consimțământul informat al pacientului**
- **Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)**
- **Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF a se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu anti TNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.**
- **Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului**
- **Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă**
- **Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.**
- **Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)**

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

(1) _

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

(2) Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a) Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină- tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- **Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)**
- **Clisme: 1 g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)**
- **Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite**

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc; prin tatonare, la jumătate.

b) Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de 40 - 60 mg/24 h. Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi, Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c) Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6 - MP)

1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi. Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a) Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.

b) Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi, Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticozii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c) Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d) Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută

e) Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacină, Rifaximină) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

(1) Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar și adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab):

1. Boala Crohn:

a) Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg+ Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b) Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c) Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d) Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e) Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a) Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă

- pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2

- 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b) Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru influximab.

c) Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NB - Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).

- Ustekinumab se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, moderat - severă cu răspuns necorespunzător sau care au pierdut răspunsul sau care au dezvoltat intoleranță la tratamentul convențional sau la antagoniștii TNF-Alfa

(2) _

A. Tratamentul de inducție:

-- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn

- copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn

-- Infliximab - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

-- Vedolizumab

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti - TNF alfa)

-- Ustekinumab Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament

- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
< = 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la < = 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- Ustekinumab nu se administrează ca primă linie tratament biologic la pacienții cu b. Crohn, naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti - TNF alfa)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni

- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

- Vedolizumab - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.

-- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

-- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP

- Ustekinumab - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin

creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

(3) Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

a) Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

b) Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

c) Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

d) Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

e) Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

(4) Recomandări:

a) Verificarea complianței la tratament

b) Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

c) Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut

și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă

► (la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 100 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 101 abrogat de punctul 32. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 102: DCI: CETUXIMABUM

SECȚIUNEA I: A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTA: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTA: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR

- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie

- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară

- sarcină/alăptare

- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal

- Alternativ: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcină/alăptarea

- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific

- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA II: B. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

I. Indicații

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapie pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de

menținere (monoterapie)

II. Criterii de includere

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârstă > 18 ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/ alăptare
5. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab
6. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare: 400mg/m², ulterior 250mg/m² săptămânal

NOTĂ: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP - SECȚIUNEA 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3-6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

(la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 102 modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 103: DCI: SORAFENIBUM

SECȚIUNEA 1: A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicații

a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:

- două investigații imagistice (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm sau
- o investigație imagistică (CT multi-detector sau RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm sau

- examen histopatologic (HP)

b) carcinom hepatocelular în absența hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin:

- examen histopatologic (HP)

II. Criterii de includere

- CHC

- nerezecabil, local avansat/metastatic sau

- cu contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau

- pacient cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală sau,

- CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale

- vârsta > 18 ani

- indice de performanță ECOG 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:

a) neutrofile > 1.000/mm³, trombocite > 50.000/mm³

b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- hipertensiune arterială necontrolată

- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic

- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică

- perforație gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):

- toxicitatea cutanată grad 3-4

- hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

- evenimentele hemoragice severe

- ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic

- intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

SECȚIUNEA 2: B. Carcinomul renal

I. Indicații

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienți:

- fără tratament sistemic anterior sau
- tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau
- tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califica pentru aceste terapii

- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
- toxicitatea cutanată grad 3-4
- hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
- evenimentele hemoragice severe
- ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
- intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

SECȚIUNEA 3: C. CARCINOM TIROIDIAN

I. Indicații:

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hurthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hurthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
- prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
- administrarea cumulată de IRA $\geq 22,3$ GBq sau
- apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
- după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- TSH < 0,5 mU/L

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3-4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 103 modificat de punctul 13. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 104: DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

SECȚIUNEA I: Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF alpha (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

1. Vârsta și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezenta uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. AIJ sistemică definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situații:

3.1. Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanti de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR > = 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absenta contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente;
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);
- confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

5¹. Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a) Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) > = 5 mm

se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartrite reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b) Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

SECȚIUNEA II: Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original) în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezenta sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original) în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic

- tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c)Tratamentul cu abatacept în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d)Tratamentul cu tocilizumab este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligo-articulară extinsă care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e)Tratamentul cu golimumab se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

SECȚIUNEA III: Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările - CAPITOLULUI II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale

tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), sa se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

SECȚIUNEA IV: Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. riterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNFalpha: pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNFalpha: pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like.

SECȚIUNEA V: Precauții

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinare obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;

- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi;
- azatioprina $\geq 1-3$ mg/kg/zi;
- ciclofosfamida $\geq 0,5-2$ mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se afla deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeola și/sau varicela, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2-3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivariolică și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatic riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

SECȚIUNEA VI: Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediater cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un

medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria" Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu" Timișoara. În termen de maxim 30 de zile de la intrarea în vigoare a prezentului protocol, medicii nominalizați vor fi aduși la cunostința CNAS prin direcția de specialitate a Ministerului Sănătății.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 104 modificat de punctul 9. din anexa 1 din Ordinul 854/2019)

CAPITOLUL 105: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM(ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM** (L040M)**

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

SECȚIUNEA II : Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive

sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisiive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisiive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când exista contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisiive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

SECȚIUNEA II²: Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP (mg/dL)$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- - scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiei blocante de TNFalpha. Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0- 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocanți de TNFalpha (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durată de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă

terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

SECȚIUNEA II³: Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) > = 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

SECȚIUNEA II⁴: Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică

biologică oricare dintre următorii inhibitori TNFalpha (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- adalimumabum (original, biosimilar): 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- certolizumab: 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original, biosimilar): 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- golimumabum: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- infliximabum (original, biosimilar): în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- secukinumabum: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti- TNFalpha utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

SECȚIUNEA II⁵: Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

SECȚIUNEA II⁶: Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA \leq 4) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < \text{DAPSA} \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < \text{DAPSA} \leq 28$) sau înaltă ($\text{DAPSA} > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

SECȚIUNEA II⁷: Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNFalpha (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), sau secukinumabum, în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

SECȚIUNEA II⁸: Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin $\text{DAPSA} \leq 4$ sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 - săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși

intervalul de 16 săptămâni între administrări;

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

SECȚIUNEA II⁹: Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

SECȚIUNEA III: Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);

- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul

medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

► (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 105 modificat de punctul 4. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 106: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMAB****

I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5% - 1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5 - 10 ani;
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

(1) Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);

d) dorințele și expectativele pacientului.

(2) Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- sulfasalazina - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

(3) Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul biologic cu blocați de TNFalpha (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumab):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus;

b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;

c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;

d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografie sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS > = 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS > = 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);

- ASDAS > = 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);

- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);

- ASDAS < = 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3

g/zi);

c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNFalpha la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

(4) Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) > = 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

(5) Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

(6) Blocanții TNFa utilizați în SA:

1. adalimumab original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;

3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;

5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

Blocanți de IL17 utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1,2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

(7) Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):

- delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă,
- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

(8) Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $> 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

(9) Situații speciale la pacienții responderi:

d)pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e)pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $< 1,1$; BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

(10) Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este

obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

(11) Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 106 modificat de punctul 11. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 107: DCI: SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal avansat și/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

II. _

(1) Criterii de includere pentru indicația - carcinom renal:

- a) diagnostic histopatologic de carcinom renal
- b) pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
 - i. care nu au primit tratament sistemic anterior
 - ii. după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- c) vârstă > 18 ani

d) Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2

e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

(2) Criterii de includere pentru indicația - GIST:

- a) Diagnostic histopatologic de tumora stromala gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
- b) Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)

c) Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament

d) vârstă > 18 ani

e) Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2

f) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Tratament

(1) Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicități accentuate în ultimele 1-2 săptămâni de administrare, se poate opta și pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

- Doza minimă = 25 mg

- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală

- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

- Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)

- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

(2) Durata tratamentului:

Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului

IV. Criterii de excludere din tratament:

a) Co-morbidități:

i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum

1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)

2. bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice

3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică

4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor

5. embolism pulmonar

iii. Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C

b) Metastaze cerebrale necontrolate

c) Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

d) Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

e) Diateze hemoragice, coagulopatii

f) Plăgi dehiscente

g) Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

h) Tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

i) Sarcină/alăptare

j) Hipersensibilitate cunoscută la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Hipertensiune arterială severă

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.

- Manifestări clinice de ICC

- Microangiopatie trombotică

- Pancreatită
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore

Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant

- Fasceită necrozantă

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

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii

- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar

- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVS)

- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic

- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 107 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 108: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFlixIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**, TOFACITINIB** (L043M)**

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil

următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

SECȚIUNEA II: Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisie sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară ¹	Puncte
1 articulație mare ²	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor ⁷	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1
Note: 1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează. 2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene. 3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene. 4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). 5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. 6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. 7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.	
Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C	

reactivă, RCC - radiocubitocarpine, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
- ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
- azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

SECȚIUNEA II¹: Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28). Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS28 $\leq 2,6$ = remisiune;
- DAS28 $> 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28 $> 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 $\geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28
--	----------------

nivel DAS atins	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

SECȚIUNEA II²: Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib)

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

- 1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);**
- 2¹. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;**
- 2². b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:**
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru

toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

SECȚIUNEA II³: Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) > = 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii

biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

SECȚIUNEA II⁴: Scheme terapeutice în tratamentul cu agenții biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

SECȚIUNEA II⁵: Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate

recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFalpha biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFalpha după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNFalpha din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;

- abatacept;

- rituximab (original și biosimilar);

- tocilizumab;

- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A) Clasa blocanților de TNFalpha: adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic

convențional.

5. Infliximab (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximab până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B) Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C) Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D) Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNFalpha), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($\text{DAS } 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E) Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs):

- baricitinib: se utilizează în doză de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este recomandată la pacienții cu vârste > 75 ani, la cei cu infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3) cum ar fi probenecidul.
- tofacitinib: doza recomandată este de 5 mg de 2 ori pe zi oral. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

SECȚIUNEA II⁶: Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A) Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B) Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10)} + \text{evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10)} + \text{proteina C reactivă (mg/dL)}$.

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicate ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în

orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.

- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi - se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- tofacitinib: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

SECȚIUNEA II⁷: Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenții anti-TNFalpha (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenții anti-TNFalpha (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;

2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.

2.5. pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C)

SECȚIUNEA III: Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatite virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul

de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 108 modificat de punctul 5. din anexa 1 din **Ordinul 1801/2019**)

CAPITOLUL 109: DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL VULGAR CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE SEVER PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI

TITLUL I:

SECȚIUNEA I: Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91-8,5%.

SECȚIUNEA II: Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

-PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;

-PSO cu afectare medie: afectare 2-10% din S corp;

-PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari.

SECȚIUNEA III: Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				
leziuni	fără		marcate	
E eritem	0 1 2 3 4			
I indurație	0 1 2 3 4			
D descuamare	0 1 2 3 4			

factorul A corespunzător ariei afectate

-1 pentru 10%

-2 pentru 10 - 30%

-3 pentru 30 - 50%

- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

SECȚIUNEA IV: Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

-diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

-calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;

-pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

-pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverința de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

SECȚIUNEA V: Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

SECȚIUNEA VI: Protocol terapeutic cu agenți biologici la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

(1) Terapiile biologice disponibile în România

1. Adalimumab -original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

a) Adulți

Adalimumab-original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab-original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvența crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuala de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvența crescută, se poate lua în calcul o singura dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

b) Copii și adolescenți

Adalimumab-original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab-original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab-original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
> = 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

2. Etanercept-original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

a) Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

b) Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept-original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

3. Infliximab -original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab-original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

4. Ixekizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 de săptămâni de tratament.

5. Secukinumab este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

6. Ustekinumab - este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADNului.

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

SECȚIUNEA VII: Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

-pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau

leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

și

-DLQI > 10

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și

îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament(de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/ săptămână

- acitretin 25-50mg zilnic

- ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie

sau

-a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

-are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

SECȚIUNEA VIII: Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

și

-pacientul are vârstă între 4-18 ani

și

-scor cDLQI > 10

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice terapeutice și cu o durată de minim 3 luni

pentru fiecare tip de tratament ((de exemplu):

-metotrexat 0,2-0,7 mg/kg corp/săptămână

-acitretin 0,5-1/kg corp zilnic

-ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani sau

-a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice sau

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite sau

-are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

SECȚIUNEA IX: Criterii de alegere a terapiei biologice

Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

SECȚIUNEA X: Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

SECȚIUNEA XI: Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

- 1.pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
- 2.pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția ixekizumab, secukinumab, ustekinumab și etanercept - la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
- 3.antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 4.administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- 5.hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
- 6.orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

SECȚIUNEA XII: Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

SECȚIUNEA XIII: EVALUAREA TRATAMENTULUI

(1) Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

(2) Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

(3) Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament fata de momentul

inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

(4) Ținta terapeutică se definește prin:

-scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate)

și

-scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

(5) Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

(6) Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament

2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice

3. prima evaluare a pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.

4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3.).

(7¹) _

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI(sau scoruri de zona) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic sau -IGRA
Teste serologice	-HLG, VSH -creatinina, uree, electroliți (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT -hepatita B (AgHBs, -hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	-după caz

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zona) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	-HLG, VSH -creatinina, uree, electroliți (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	-după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice- la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate, față de valoarea inițială -DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic sau -IGRA	La 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval. Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo- ftiziolog
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

(8) Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmary suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) la 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anula cu avizul medicului pneumolog.

SECȚIUNEA XIV: Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent

biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs (de exemplu: inițiere, respectarea perioadei de eliminare din organism a preparatului anterior).

SECȚIUNEA XV: PRESCRIPTORI:

Tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie- venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

TITLUL II:

SECȚIUNEA I: Anexa 1. SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii

(1) Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

(2) Scorul DLQI pentru adulți

I. _

Unitatea sanitara:	Data:
Nume:	Diagnostic:
Adresa:	Scor:

II. Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1.În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană la nivelul pielii?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc

2.În ultima săptămână, cât ați fost de jenat sau conștient de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc

3.În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei și a grădinii?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

4.În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele alegerea hainelor cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

5.În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele activitățile sociale sau cele de relaxare?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

6.În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un sport?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

7.În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la serviciu sau studiu?

Da/ Nu Nerelevant

Daca "nu în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/ Puțin/ Deloc

8.În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

9.În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți sexuale?

Foarte mult/ Mult/ Puțin/ Deloc Nerelevant

10.În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecțiunea dvs., de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

CRAY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin

- 2 pentru "mult

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

(3) Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

I. _

Unitatea sanitară:	
Data:	Scor:
Nume:	Vârsta:
Adresa:	Diagnostic:

II. Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o casuță pentru fiecare întrebare.

1.În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de mâncărime, rană, durere sau ai simțit nevoia de a te scărpină?

Foarte mult/Destul de mult/ Doar puțin/Deloc

2.În ultima săptămână, cât ai fost de jenat sau conștient de boală, indispus sau trist datorită pielii tale?

Foarte mult/ Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3.În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea relațiile cu prietenii?

Foarte mult/Destul de mult/ Doar puțin/Deloc

4.În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat haine sau încălțăminte diferită sau specială din cauza pielii?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

5.În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

6.În ultima săptămână, cât de mult ai evitat înotul sau alte sporturi din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

7.Ultima săptămână a fost de școală? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea lucrul la școală?

Oprirea școlii/ Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

Ultima săptămână a fost vacanță? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele plăcerea vacanței ?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

8.În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că ți- au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

9.În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele somnul?

Foarte mult/Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

10.În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat tratamentul pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/ Doar puțin/ Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

CRM.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

SECȚIUNEA II: Anexa 2. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE

Pacient:

Nume:

Prenume:

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

Adresă corespondență/telefon:.....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA | _ | NU | _ |

- Anexați un exemplar DA | _ | NU | _ |

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume **Prenume**

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: **Fax:** **E-mail**

Parafa:	Semnătura:
---------	------------

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii).

	DA/ NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta _ oral _ insulină _			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			

Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTERMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*, ineficiență, etc.)

* termenul de "reacții adverse" se referă la reacții adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE |_|

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	Data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE- LA INTERVAL DE 6 LUNI) |_|

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |_|

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	Data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună |_| Necorespunzătoare |_|

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii tinte terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiei administrate și îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

|_| (pentru pacienți) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME PRENUME

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

SECȚIUNEA III: Anexa 3. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4-18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic**(1) PACIENT**

Nume Prenume

Data nașterii: |_|_|_|_|_|_|_| CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresa

Telefon

(2) Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

(3) _**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii)

	DA/ NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			

Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta _ oral _ insulină _			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale _ - generale _			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament " nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/ CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privind la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE | _ |**

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	Data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI) | _ |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC | _ |

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI).....

		interval	Data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficienței clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

X. Complanța la tratament:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul ,.....

CNP copil:

Subsemnații

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str, nr. ..., bl. ..., sc. ..., et..... ,
ap, sector, localitatea, județul, telefon,
în calitate de reprezentant legal al copilului,
diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul
cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....
Semnătura și parafa medicului

- ▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 109 modificat de punctul 13. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))
- ▶ (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 110 abrogat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))
- ▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 111 abrogat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 112: DCI: PEMETREXEDUM

SECȚIUNEA 1: A.

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu săruri de platina (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom pleural malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil, metastatic sau recidivat,
- fără chimioterapie anterioară administrată pentru aceasta indicație, cu excepția pacienților pentru care diagnosticul de certitudine a fost obținut după inițierea unui alt regim de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii/pierderea beneficiului clinic, chiar și numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platina (nefrotoxicitate, reacții alergice la administrare, etc) care va impune întreruperea sărurilor de platină.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). 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. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze 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: hemoleucogramă completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VIII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

SECȚIUNEA 2: B.

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la 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.

Nota: pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale EGFR, stadiul metastatic, local avansat sau recidivat, care au fost tratați anterior cu 1 sau 2 linii de terapie țintită molecular antiEGFR, sunt eligibili pentru a fi tratați cu regimul de chimioterapie pemetrexed + sare de platină.

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat local, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind carcinom non-scuamos, cu una dintre următoarele indicații:

- Linia 1 de tratament, la pacienții fără chimioterapie anterioară (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)

- Linia a 2-a de tratament (pemetrexed în monoterapie) la pacienții care au progresat după un alt regim de chimioterapie pe baza de săruri de platină.

- Tratament de întreținere (pemetrexed în monoterapie) la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție de linia 1 (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)

- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

a) tratament de primă linie: schema terapeutică recomandată este **PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile) + cisplatin/carboplatin.**

b) monoterapie: **PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile)**

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). 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. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.

- Alăptarea

- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucograma completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei.

Pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor, se va întrerupe administrarea pemetrexed (după o evaluare a fiecărui caz în parte de către medicul curant)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 112 modificat de punctul 18. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 113: DCI: FLUDARABINUM

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an². Până de curând rapoartele estimau la numai 10-15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani³ în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani¹.

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

Frecvență (%)

Supraviețuire medie

Stadializare Binet:

A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani

Stadializare Rai:

0	Scăzut	30	> 10 ani
II	Intermediar	60	7 ani
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

SECȚIUNEA III: Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludara® este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie;:

LLC (Leucemia limfocitară cronică):

- în monoterapie sau combinații cu ciclofosfamida
- Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
- La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiența renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):

- în majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
- în combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III-IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii

LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

Tratamentul de a doua linie:

LLC:

- Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
- La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) + anticorpi monoclonali (FA)

LNH-Ig:

- La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.

LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

SECȚIUNEA IV: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m² administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m² administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), Fludara® poate fi utilizată în doză redusă.

- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după 6 cicluri de tratament.

- Pentru pacienții cu LNH-Ig, Fludara® se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit 8 cicluri de tratament.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT

- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)¹.

SECȚIUNEA VI: Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse:
 - i.hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului
- Comorbidități
 - i.la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
 - ii.anemie hemolitică decompensată
- Non-responder
- i.Progresia bolii

SECȚIUNEA VII: Reluare tratament (condiții)

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
 - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau
 - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 113, secțiunea VIII modificat de anexa 16 din [Ordinul 361/2014](#))

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală.

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 113, secțiunea VIII modificat de anexa 16 din [Ordinul 361/2014](#))

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 113, secțiunea VIII modificat de anexa 16 din [Ordinul 361/2014](#))

Bibliografie:

1. Eichhorts B, Hallek M. et all, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2008
 2. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; M. Drezling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 19 (Supplement 2), 2008
 3. Hein T. CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 2001
 4. AML 15 Trial Protocol - Version 3: January 2005
- Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara®).

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 114 abrogat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 115: DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

SECȚIUNEA I: A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE;

- Leucemia cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

1. Tratament inițial.

- 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16-24 săptămâni.
- În cazul apariției intoleranței, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

2. Tratament de întreținere.

- 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.
- În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

3. Durata tratamentului.

- Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
- Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
- Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul

terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

a) hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;

b) afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;

c) disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice:

- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;

- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;

- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

d) Reacții adverse;

- Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație.

- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.

- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Vomă, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.

- Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.

- Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, comă, accidente cerebrovasculare, impotență tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA II: B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia mieloidă cronică

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

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

- Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

1. Schema de tratament.

La pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8-12 săptămâni, după următoarea schemă:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

- zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi

- zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

2. Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților

ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.

- La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.

- Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloid cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

2. Reacții adverse:

a) Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

b) În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

c) Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

d) O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

e) Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

3. Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA III: C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom cutanat cu celule T

- Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului

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

a) Limfom cutanat cu celule T

b) Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută)

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

1. Limfomul cutanat cu celule T

a) Tratament inițial.

În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

b) Tratament de întreținere.

- Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

c) Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

- Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

- Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere,

- Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

2. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută):

a) Tratament de inducție:

Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1gram p.o./zi - pentru cel puțin 2 luni

b) Tratament de menținere:

Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o./zi - pentru cel puțin 1 an.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Reacții adverse:

a) Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constrictie bronșică, anafilaxie).

b) În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

c) Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

d) O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

e) Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

2. Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi.

SECȚIUNEA IV: D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

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

- Limfomul non-Hodgkin folicular.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Reacții adverse:

a) Întrerupere tratament în caz de:

_| afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

_| reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

b) În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

c) Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,

d) O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

e) Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

2. Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA V: E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

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

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internațional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1-2 X / săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU /zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1-2 X / săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU /zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X 3 / săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X 3 / săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Reacții adverse:

a) Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constrictie bronșică, anafilaxie).

b) În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

c) Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,

d) O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

e) Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

2. Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

SECȚIUNEA VI: F. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Carcinom renal avansat

I. Definiția afecțiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17-26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Carcinom renal avansat

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

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

2. Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

3. Non-responder NA

4. Non-compliant NA

5. Reluare tratament (condiții) – NA

VI. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală

SECȚIUNEA VII: G. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Melanom malign rezecat chirurgical

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

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

2. Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

3. Non-responder NA

4. Non-compliant NA

5. Reluare tratament (condiții) - NA

VI. Prescriptori - medici specialiști oncologie medicală.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 115 modificat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

SECȚIUNEA VIII: H. Definiția afecțiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecțiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu $CD4 > 250/mm^3$.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10-12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I.

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

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

Un bun control al infecției virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

- Comorbidități

Pacienții co-infecți, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiții) - NA

VII. Prescriptori - Medici din specialitatea hematologie, oncologie

▶(la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 115, secțiunea VII completat de punctul 19. din anexa 1 din Ordinul 1053/2018)

CAPITOLUL 116: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B): DCI PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

SECȚIUNEA 1: HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

-- ALT peste valoarea normală

- virusologie:

-- 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 > / = 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 dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

-- vârstă peste 60 ani

-- boală osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)

-- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m², albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializa)

- Observații

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

- Tenofovir

-- Doza recomandată: 245 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- 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 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 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 creatininei*.

-- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la *clearance-ul creatininei* (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: nu se folosește ca opțiune terapeutică de primă linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.

-- Doza recomandată: 10 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Lamivudina: nu se folosește ca opțiune terapeutică de primă linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.

-- Doza recomandată: 100 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- 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 lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h

< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați **) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

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

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

- Interferon pegylat alfa -2a*²

-- Doza recomandată: 180 mcg/săpt.

-- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

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

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

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

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
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie
Răspuns virusologie	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale</p> <p>- rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.</p> <p>- pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (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 1000 ui/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 log₁₀ față de valoarea anterioară terapiei.</p> <p>- rezistența la entecavir - switch la tenofovir</p> <p>- rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir</p>
Breakthrough virusologic	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 virusologie astfel:

-- La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile

-- Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

- Această evaluare va cuprinde:

-- ALT;

-- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv;

-- ADN-VHB.

- În funcție de răspunsul biochimic și virusologie tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs

- Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.

- Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la

pacienții non-cirofici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral

- 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 va impune întreruperea tratamentului *antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariția sau nu a Ac anti HBs.*

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

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

[POZĂ - A se vedea actul modificador]

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

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

[POZĂ - A se vedea actul modificador]

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

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

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	* la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săptăm de tratament
Răspuns virusologic	* scăderea viremiei cu cel puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament * viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	* seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi * seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

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

-- **verificarea viremiei la 24 săptăm, la 48 săptăm și la 24 săptăm după terminarea terapiei**

-- **inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)**

- **Evaluare în timpul terapiei:**

-- **Urmărire lunară hemoleucogramă completă și ALT, TSH la 3 luni**

- **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**

-- **se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.**

SECȚIUNEA 2: HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

SUBSECȚIUNEA 1: I. Pacienți pretratați cu lamivudină

I. Criterii de includere în tratament:

- **Identice cu pacienții naivi**

a) **Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)**

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**

-- **Doza recomandată 1 mg/zi*)**

-- **Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.**

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

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

sau

- Tenofovir

-- Doza recomandată: 245 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității. 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 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

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

***³ Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudină.**

sau

- Interferon pegylat alfa -2a*⁴

-- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

-- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

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

1. Criterii de includere în tratament:

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

2. Opțiuni terapeutice

- Tenofovir

-- Doza recomandată: 245 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- 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 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

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

sau

- Interferon pegylat alfa -2a*⁴

-- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

-- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

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

SUBSECȚIUNEA 2: 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.

SUBSECȚIUNEA 3: 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.

SECȚIUNEA 3: CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

1. Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ;

- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

2. Opțiuni terapeutice

- Entecavir

-- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

sau

- Tenofovir

-- Doza recomandată: 245 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Adefovir: nu se folosește ca opțiune terapeutică de primă linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

-- Doza recomandată: 10 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Lamivudina: nu se folosește ca opțiune terapeutică de primă linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

-- Doza recomandată: 100 mg/zi

-- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, 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.

SECȚIUNEA 4: CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

1. Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare

- IgG anti-VHD negativ

- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

2. Opțiuni terapeutice

- Entecavir

-- Doza recomandată - 1 mg/zi

-- Durata terapiei - indefinit.

sau

- Tenofovir

-- Doza recomandată: 245 mg/zi

-- Durata terapiei - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică și disfuncția renală.

3. 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

SECȚIUNEA 5: HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici

- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleași condiții ca în cazul monoinfecției VHB

- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.

- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

SECȚIUNEA 6: COINFECȚIE VHB-HIV

6.0. Criterii de includere în tratament:

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

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

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

Opțiuni terapeutice

- Interferon pegylat alfa -2a

-- Doza recomandată: 180 microg/săptămână,

-- Durata terapiei: 12 luni

sau

- Adefovir

-- Doza recomandată: 10 mg/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

a) 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.

b) Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ 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.

SECȚIUNEA 7: COINFEȚIE VHB + VHD

SUBSECȚIUNEA 1: 7.1. Pacient naiv

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

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

Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

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

Pacienții co-infecțiați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțiați 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 este detectabilă sau nedetectabilă și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

(2) Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

-- ALT mai mare decât valoarea maximă normală

- virusologic:

-- AgHBs pozitiv;

-- AgHBe pozitiv/negativ;

-- IgG anti-HVD pozitiv;

-- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

-- ARN - VHD pozitiv.

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

- 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 îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

(3) 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: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

SUBSECȚIUNEA 2: 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).

SUBSECȚIUNEA 3: 7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienți. Se inițiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

SECȚIUNEA 8: HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

1.
 - Tuturor pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
 - Pacienții AgHBs pozitivi candidați pentru chimio/imunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;
 - Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
 - Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

2. Opțiuni terapeutice

- Entecavir:
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)
- Tenofovir*)
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

SECȚIUNEA 9: HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

SUBSECȚIUNEA 1: 9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $> / = 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate $> / = 35$ kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $> / = 2 \times N$
- 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 $> / = 2000$ UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se acceptă Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHBe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- Interferon standard alfa -2b

-- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

-- Durata terapiei: 48 de săptămâni

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

- Tenofovir

-- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate > / = 35 kg

--- Doza recomandată: 245 mg/zi

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

- Entecavir

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

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

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

Observații:

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

- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

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

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

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

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

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

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.

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

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

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

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

- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară

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

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

12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

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

Fig. 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

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

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni.

SUBSECȚIUNEA 2: 9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

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

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi.

SUBSECȚIUNEA 3: 9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

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

SUBSECȚIUNEA 4: 9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

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

SUBSECȚIUNEA 5: 9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

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

SUBSECȚIUNEA 6: 9.6. COINFECȚIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

9.6.0. Criterii de includere în tratament:

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

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- Interferon standard alfa-2b
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni.

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de 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

SUBSECȚIUNEA 7: 9.7. COINFECȚIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT > / = 2 x N.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei 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 7 KPa.

Schema de tratament

- Interferon standard alfa -2b

-- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/mp/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

-- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

SUBSECȚIUNEA 8: 9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)

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

SECȚIUNEA 10: Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei.

- Tratamentul antiviral standard indicat este:

- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.

- Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

SUBSECȚIUNEA 1: 10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplat, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.

- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.

- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.

- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.

- În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

- În cazul în care pacientul primește o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir *indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB*.

- În cazul în care pacientul primește o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

SUBSECȚIUNEA 2: 10.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv +/- ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv +/- ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcție de viremie/clinică

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv +/- ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - nu este necesar.

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

SECȚIUNEA 11: Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;

- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru aceasta infecție trebuie să fie

vaccinate;

- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;

- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;

- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;

- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.

- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierei genetice înalte.

- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).

- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.

- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.

- Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.

- Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.

- Profilaxia transmiterii infecției la făt:

- Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare

- Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24-28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a nou-născutului la naștere.

- Medicația antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.

- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.

- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1-2 luni și la 6 luni după naștere)

- Copiii născuți din mame AgHBs pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9-15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

SECȚIUNEA 12: Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția va fi efectuată doar de către medicul care a inițiat terapia antivirală.

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul de familie poate continua prescrierea, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

▶ (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 116 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

▶ (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 117 abrogat de punctul 6. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 118 abrogat de punctul 35. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 119 abrogat de Art. I, punctul 2., alin. (52) din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 120: DCI: ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)*)

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având

următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și crește riscul de fractură.

Incidența este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creșterea calității osului pentru a reduce incidența fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieții și reducând costurile (directe și indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de șold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbtimetrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puțin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- și postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariția fracturilor;
- pacienți cu boli care induc osteoporoza secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea și căderile;
- nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D;
- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL «TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ»**1. Categoriile de pacienți eligibili:**

- pacienți diagnosticați cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate ^{*)}
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totală	
Estradiol + Dienogest	Insuficiență ovariană precoce + 3-5 ani postmenopauză	

Tibolon

- 2,5 DS

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completă;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul «TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ»

- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. - Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. - apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. - complianța scăzută la tratament și monitorizare.
4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonați.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale (scor T staționar) sau ineficiență terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel inițial) se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

(la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 120 modificat de punctul 37. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 121: DCI: MEMANTINUM**I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după" scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE < / = 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/ nu poate fi tolerat/ sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singura sau în asociere cu un inhibitor de colinesteraza, ca și în cazul bolii Alzheimer.

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

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson;

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:

scor < / = 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor < / = 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg.

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) Medicatie specifică substratului lezional Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

lipsa efectului terapeutic la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance terapeutică

comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

▶(la data 27-dec-2016 subpunctul V.. din anexa 1, partea 2, capitolul 121 modificat de punctul 38. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

▶(la data 27-dec-2016 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 121 modificat de punctul 38. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 122: DCI: MILNACIPRANUM

Capsule

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând

menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50-100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă(lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv(F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altortulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

CAPITOLUL 123: DCI: OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forma orală

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (319, 320).

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 - Tulburări delirante persistente

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 - Tulburare schizo-afectivă

320 - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)

321 - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

325 - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

326 - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

307, 309 - Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

2. Formă parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (312), tulburări psihotice acute și tranzitorii

(315), tulburare schizo-afectivă (317), episod maniacal din tulburarea bipolară (319, 320)

3. Formă parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 20mg/zi (forma orală), 300-600mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalență recomandate.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardiovasculară.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual; Profil lipidic: inițiere, la 3 luni și apoi anual.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecție.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 123 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 124: DCI: RISPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forme orale

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și mixt (319, 320), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demența moderată până la severă (368, 299), tulburări de conduită (351), tulburări ale ticurilor și alte tulburări de comportament și emoționale apărând, de obicei, în perioada copilăriei și adolescenței (354).

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 - Tulburări delirante persistente

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 - Tulburare schizo-afectivă

318 - Alte tulburări psihotice neorganice

321 - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)

325 - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

326 - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)

302 - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)

307, 309 - Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

343, 344, 345, 346 - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivității persistente la copii peste 5 ani și adolescenți - maxim 6 săptămâni)

349 - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 5 ani și adolescenți)

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită

a) Principale

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312)

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

Tratamentul de întreținere din tulburarea afectivă bipolară (319, 320)

IV. Tratament:

Dozare:

Adulți. Doza recomandată 4-8 mg/zi, maxim 16mg/zi (forma orală); 25-37,5 mg/2săptămâni, maxim 50 mg/2săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii și adolescenți cu greutatea < 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

Copii și adolescenți cu greutatea > = 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 124 modificat de punctul 16. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

▶ (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 125 a fost modificat de [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 125: DCI: QUETIAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forma cu eliberare imediată

d.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320)

2. Forma cu eliberare prelungită

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320), tulburare depresivă majoră - adjuvant (321)

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu sa dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii 317 - Tulburare schizo-afectivă

303 - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

325 - Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

338 - Tulburări de personalitate (adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150-300 mg/zi, maxim 800mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 125 modificat de punctul 14, din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

▶ (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 126 a fost modificat de [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 126: DCI:AMISULPRIDUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

e.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312) și depresia cu simptome psihotice (321).

f.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 - Tulburări delirante persistente

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 - Tulburări schizo-afective

IV. Tratament:

Dozare:

Simptome pozitive, doza zilnică recomandată 400-800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.

Simptome negative, doza zilnică recomandată 50-300 mg/zi,maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 126 modificat de punctul 17, din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 127: DCI: ARIPIPAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forma orală

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară (320) - episodul maniaco și episodul mixt.

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 - Tulburări delirante persistente

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 - Tulburarea schizo-afectivă

321 - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

326 - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

349 - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 6 ani și adolescenți)

354 - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

2. Forma parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (312), tulburări psihotice acute și tranzitorii (315), tulburare schizo-afectivă (317), episod maniaco din tulburarea bipolară (319, 320).

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317) și tulburare afectivă bipolară (320).

IV. Tratament:

Dozare:

Adulți. Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 30mg/zi (forma orală), 300-400mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii și adolescenți. Doza recomandată este de 10mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni (forma orală), 3-6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 127 modificat de punctul 18. din anexa 1 din Ordinul 854/2019)

CAPITOLUL 128: DCI: CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321) și tulburarea de

panică (325).

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

322 - Tulburarea depresivă persistentă

325 - Tulburarea de anxietate socială

325 - Tulburarea de anxietate generalizată

326 - Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 20-40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

(la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 128 modificat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 129: DCI: ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

g.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburări de panică (325), tulburarea de anxietate socială (325), tulburarea de anxietate generalizată (325), tulburarea obsesiv-compulsivă (326).

h.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice

327 - Tulburarea post-traumatică de stress

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

(la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 129 modificat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 130: DCI: TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Administrare orală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

i.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), controlul agitației la vârstnici cu demență (368, 299) și insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

j.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

325 - Tulburări fobic-anxioase

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 50-150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniția tratamentul în cazul episodului depresiv ușor, tulburărilor de anxietate ușoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligația de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică și terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 130 modificat de punctul 21. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 131: DCI: TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:

Alte antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321).

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu sa dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 - Tulburare depresivă persistentă

327 - Tulburare post-traumatică de stress (linia a treia)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 12,5-37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, ECG, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 131 modificat de punctul 22. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

► (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 132 a fost modificat de [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 132: DCI: LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:

Antiepileptice/Timostabilizatoare

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații

1. Neurologice

a) Principale

Epilepsia copilului, adultului

Pacienți peste 18 ani

Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluție bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât și în epilepsia rezistentă la medicație în combinații terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinații terapeutice.

b) Secundare

Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absențe), unde este a treia alegere după etosuximid și valproat.

Se recomandă prudență în crizele mioclonice care pot fi agravate.

2. Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

a) Principale

Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (320).

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

312 - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienți)

320 - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie și adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Pentru indicațiile neurologice:

Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecționate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicație.

100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat);

300-500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicațiile psihiatrice:

Doza zilnică recomandată 100-200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 132 modificat de punctul 23. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 133: DCI: VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

k.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tulburarea de anxietate socială (325) și tulburarea de panică (325).

l.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 - Tulburare depresivă persistentă

326 - Tulburare obsesiv-compulsivă

327 - Tulburare post-traumatică de stress

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 75-225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 133 modificat de punctul 24. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 134: DCI:DULOXETINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

m.Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

n.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice

325 - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)

326 - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)

327 - Tulburarea post-traumatică de stress

329 - Tulburarea de somatizare

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 30-60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 134 modificat de punctul 25. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 135: DCI: FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 20 mg la 10-14 zile

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 135 modificat de anexa 31 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 136: DCI:CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a) Principale

312 - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)

303 - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenție)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 200-450 mg/zi, maxim 900mg/zi. Titrare treptată de la 12,5-25mg/zi. Creșterea și scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat și cu prudență.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se

inițiază de preferință în spital.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual

Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic

Uree, electroliți, transaminaze: inițial și anual.

Glicemie: inițial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

Profil lipidic: inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual

ECG: inițial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 136 modificat de punctul 26. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 137: DCI: SERTINDOLUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 4-20 mg/zi

III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 137 modificat de anexa 33 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 138: DCI: ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale și parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 40-160 mg/zi

III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare: Toleranță, eficacitate, EKG

V. Evaluare: 1-2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

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

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 138 modificat de anexa 34 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 139: DCI: ZUCLOPENTIXOLUM

A) Forme farmaceutice: orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

- Forme orale: 20-75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)

- Forme parenterale: maximum 400 mg doză cumulate pe o luna de tratament inițial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

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

B) Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze

II. Doze: 200-400 mg la 2-4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

(la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 139 modificat de anexa 35 din Ordinul 361/2014)

CAPITOLUL 140: DCI: DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE < / = 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul dementei de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boală difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

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

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor < / = 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor < / = 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza inițială	Doza țintă
Donepezilum	2,5-5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doza unică)

Creșterea dozelor se face la fiecare 4-6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Toleranță

MMSE

Simptomatologie noncognitivă

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

(la data 27-dec-2016 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 140 modificat de punctul 39. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

(la data 27-dec-2016 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 140 modificat de punctul 39. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 141: DCI: RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE < / = 10.

b) În cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuza cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

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

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- Pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere eficientă este 6-12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puțin patru săptămâni se mărește doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După șase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient.

Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantina.

Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantina și inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.

Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.

În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

▶ (la data 27-dec-2016 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 141 modificat de punctul 40. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-dec-2016 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 141 modificat de punctul 40. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 142: DCI: GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologica și clinica) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE < / = 10.

b) În cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul dementei de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boală difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigminum și donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de prima intenție.

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

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență formă ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boală difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional (v. mai sus). Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi Doza se individualizează în funcție de respondență terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Starea clinică MMSE

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medical prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

▶ (la data 27-dec-2016 subpunctul VI.. din anexa 1, partea 2, capitolul 142 modificat de punctul 41. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

VII. Prescriptori

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-dec-2016 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 142 modificat de punctul 41. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

CAPITOLUL 143: PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)

(1) DCI: RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

(2) Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa IA)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA-like

(3) Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susțin diagnosticul
- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
- Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

(4) Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi.

(5) Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

(6) Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

▶ (la data 10-iun-2010 anexa 1, partea 2, capitolul 143 modificat de Art. I, punctul 18. din [Ordinul 461/2010](#))

CAPITOLUL 144: PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

SECȚIUNEA 1: Polineuropatia dureroasă (cea mai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetine, venlafaxin, gabapentin, pregabalin, derivați opioizi puternici și tramadol (clasa I, nivel A de evidențe)

b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului

i. De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentin/pregabalin (nivel A de evidențe)

ii. Duloxetine și venlafaxin sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace

iii. Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)

c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

SECȚIUNEA 2: Nevralgia postherpetică:

a. Medicație de linia I (nivel A de evidențe)

i. Antidepresive triciclice

ii. Pregabalin

iii. Gabapentin

iv. Lidocaina topic

b. Medicație de linia a 2-a:

i. Opioizi puternici

SECȚIUNEA 3: Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicație de linia 1:

i. Carbamazepina cu doze între 200-1200 mg/zi (nivel A de evidențe)

ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)

b. Medicația de linia a-2-a:

i. Baclofen

ii. Lamotrigina

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor

d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și tratamentul chirurgical

SECȚIUNEA 4: Durerea de cauză centrală:

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică și pe profilul de siguranță al medicamentului

i. Medicația de linia 1:

În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice (nivel B de evidențe)

ii. Medicația de linia a 2-a:

Lamotriginum (nivel B de evidențe)

SECȚIUNEA 5: În alte afecțiuni dureroase neuropatice:

a. Infiltrarea neoplazică

b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:

c. Sindromul membrului fantomă

d. Sindromul Guillain-Barre

e. Durerea neuropată de cauze multiple

i. În toate aceste afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

CAPITOLUL 145: DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

(1) Indicații

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

a) Faza de inițiere:

30-50ml/zi diluat în 50 - 100ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

b) Faza de neuroreabilitare (cronică):

Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/ an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

a) Faza de inițiere:

30-50ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

b) Faza de neuroreabilitare (cronică):

Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/ an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTA)

a) Tulburare neurocognitivă majoră

Inițiere:

Durata: 10-20 de zile.

Întreținere: Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/ an (o dată la 3 luni).

b) Tulburare neurocognitivă minoră

10 ml/zi, i.m. sau i.v.

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de

tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/ an (o dată la 3 luni).

(2) Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/ neurochirurgie/ geriatrie/ recuperare medicală/psihiatrie/inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 145 modificat de anexa 39 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 146: DCI: PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni.

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forma orală

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317)

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

319, 320 - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317) la adulți.

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 6-9 mg/zi, maxim 12mg/zi (forma orală); 25-75mg/lună, maxim 150mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună); 175-350mg/lună, maxim 525mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni), conform schemelor de echivalență recomandate. Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniția după discontinuarea oricărui antipsihotic, iar cea cu administrare o dată la trei luni poate fi inițiată doar pacienților la care s-a administrat minim 4 luni tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

Continuare:

Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 146 modificat de punctul 27. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

► (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 146 abrogat de Art. I, punctul 21. din [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 147: DURERE CRONICĂ DIN CANCER

Notă: Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A-D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

SECȚIUNEA 1: EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

SECȚIUNEA 2: PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referință pentru terapia durerii la pacienții oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)
6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)
8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

SECȚIUNEA 3: ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2-3 ori/zi. (A)
3. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

SECȚIUNEA 4: TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)
2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții cu cancer. (C)

SECȚIUNEA 5: TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienții cu cancer. (B)
2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de

efectele adverse ale acesteia. (B)

SECȚIUNEA 6: UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)
2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4-6 ore pentru a menține nivele analgezice constante. (C)
4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5-10 mg la 4-6 ore, dacă nu există contraindicații.

SECȚIUNEA 7: ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toți pacienții tratați cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

SECȚIUNEA 8: CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

SECȚIUNEA 9: EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ

1. La toți pacienții tratați cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menținerea unei hidratări adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5-3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)
3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)
5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

SECȚIUNEA 10: ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienții care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informații detaliate legate de stabilitatea și compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competența de a efectua aceste manopere. (C)

SECȚIUNEA 11: OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxidodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții

cognitive induse de morfină. (B)

SECȚIUNEA 12: CO-ANALGETICELE

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (C)

SECȚIUNEA 13: TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

SECȚIUNEA 14: MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

CAPITOLUL 148: DCI: PREGABALINUM

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică

SECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

SECȚIUNEA III: Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinelui pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CLcr) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
> =60	150	600	BID sau TID
> =30 - < 60	75	300	BID sau TID
> =15- < 30	25-50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică**

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

*Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

**Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu

insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

SECȚIUNEA IV: Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

SECȚIUNEA V: Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemizante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinelui de către femeile gravide.

CAPITOLUL 149: PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

SECȚIUNEA 1: Principii terapeutice generale:

1. Prima criza epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoțește de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoțește o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin alta metoda);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regula, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criza respectiv

(v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condițiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criza respectiv, de asemenea în terapie monodrog, după aceleași principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o asociere de doua medicamente, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criza respectiv, fiind foarte puțin probabil ca se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continua sa nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o alta asociere de 2 medicamente sau în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific de 3 medicamente antiepileptice, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau alta metoda alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

SECȚIUNEA 2: Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. CRIZELE FOCAL/PARȚIALE:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT
VALPROAT+ LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA +TOPIRAMAT
VALPROAT+ TOPIRAMAT

CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA

CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

CRIZE GENERALIZATE:

a.ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b.MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c.TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: , OXCARBAZEP ÎN A, GABAP ENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:

VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus

LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

CAPITOLUL 150: DCI: DEFEROXAMINUM

Definiția afecțiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

pacienți cu β -talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 μ g/l.

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

Dozele standard

la copii 20-40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)

la adult 50-60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8-12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;

în funcție de vârsta pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în μ g/l) sub 0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2-3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei); Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

persistența valorilor crescute ale feritinei serice;

boală cardiacă semnificativă;

înaintea sarcinii sau transplantului medular. (doză 50-60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

la fiecare 3 luni:

feritina serică;

monitorizarea creșterii longitudinale și greutatei corporale la pacienții pediatrici; control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;

bianual evaluarea funcției cardiace;

anual evaluarea funcției endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;

sindrom pulmonar acut;

reacții senzitive generalizate;

reacții cutanate locale severe;

hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Comorbidități:

insuficiența renală severă;

Non-responder:

nu este cazul

Non-compliant:

datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 150 modificat de punctul 42. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 150 modificat de punctul 42. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

COMISIA DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 151 modificat de punctul 43. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 151: DCI:DEFERASIROXUM

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- **Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:**

- **beta-talasemia majoră și intermedia**

- **sindroame mielodisplazice**

- **aplazie medulară**

- **alte anemii**

- **boli hemato-oncologice politransfuzate**

- **transplant medular**

- **Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)**

- **Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.**

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE:

- **tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult**

- **atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:**

- **la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,**

- **la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,**

- **la pacienții adulți, copii și adolescenți, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situații decât sindroamele talasemice (aplazia medulară, anemia diseritropietică, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)**

- **tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă**

SECȚIUNEA III: TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

A) Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

1. Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau concentrația serică de feritină > 1000 mui g/l
- doza inițială de 20 mg/Kgc/zi;
- poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 30 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg și lună (aproximativ > 4 unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

2. Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 5 până la 10 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 30 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 mui g/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 40 mg/kg
- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 30 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 mui g/l și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 mui g/l): reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

3. Forma farmaceutică.

- Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125mg, 250mg și 500mg
- Deferasiroxum comprimate filmate 180mg, 360mg

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge.

	Comprimate filmate	Comprimate pentru dispersie orală	Transfuzii		Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi	După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau	> 1000 mui g/l
Doze inițiale alternative	21 mg/kg/zi	30 mg/kg/zi	> 14 ml/kg/lună de ME (aprox. > 4 unități/lună pentru un adult)		
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	< 7 ml/kg/lună de ME (aprox. < 2 unități/lună pentru un adult)		
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină	Jumătate din doza de deferoxamină			
Monitorizare					Lunar
Interval-țintă					500-1000 mui g/l
	Creștere				> 2500 mui g/l
	3,5-7mg/kg/zi Până la 28	5-10 mg/kg/zi Până la			

	mg/kg/zi	40 mg/kg/zi		
	Scădere			< 2500 miu g/l
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	3,5-7mg/kg/zi La pacienții tratați cu > 21mg/kg/ zi	5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu > 30 mg/kg/zi		
	Când se atinge valoarea- țintă			500-1000 miu g/l
Doza maximă	28 mg/kg/zi	40 mg/kg/zi		
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului				< 500 miu g/l

B) Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 miu g/l

1. Doza inițială

- Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 10 mg/kg corp

2. Ajustarea dozei

- se recomandă monitorizarea lunara a feritinei plasmatice.

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 5 până la 10 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 miu g/l și nu prezintă o tendință descendentă iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 20 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

- dacă feritina plasmatică este ≤ 1000 miu g/l, doza nu trebuie să depășească 10 mg/kg

- la pacienții la care doza a fost crescută la > 10 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 10 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 1000 miu g/l

- dacă CHF < 3 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică < 300 miu g/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la comprimate filmate la comprimate pentru dispersie orală, doza de comprimate pentru dispersie orală trebuie să fie cu 40% mai mare decât doza de comprimate filmate, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespundente pentru ambele formule sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate	Comprimate pentru dispersie orală	Concentrație hepatică de fier (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	> 800 miu g/l
Monitorizare					Lunar
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere		≥ 7 mg Fe/g ms	sau	> 2000 miu g/l
	3,5 - 7mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi			
	Scădere		< 7 mg Fe/g ms	sau	≤ 2000 miu g/l
	3,5 - 7mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi			
Doza maximă	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi			
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi			
	La adulți		neevaluat	si	≤ 2000 miu g/l
	La pacienți copii și adolescenți				
Întreruperea tratamentului			< 3 mg Fe/g ms	sau	< 300 miu g/l
Readministrarea tratamentului					Nerecomandată

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

SECȚIUNEA IV: MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului;

	- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

SECȚIUNEA V: CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Reacții adverse:

- creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
- creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
- modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
- reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).

2. Co-morbidități:

- insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
- insuficiență hepatică severă;

3. hipersensibilitate la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;

4. sarcina.

SECȚIUNEA VI: PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog, medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.;
- în județele în care nu exista medic hematolog, prescripția poate fi făcută de medicul oncolog/medicul de medicina internă/ medicul pediatru la recomandarea medicului hematolog, medicului cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competente sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 151 modificat de punctul 28. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 152: DCI: SEVELAMER

SECȚIUNEA 1: Indicații

Administrarea sevelamer hidroclohid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2-3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5-5,5 mg/dL).

SECȚIUNEA 3: Doze

Doza de inițiere:

1. 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6-7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
2. 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

SECȚIUNEA 4: Ajustarea dozei este recomandată după 2-3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie

1. > 5,6 mg/dL - se crește fiecare doză cu 400-800 mg;
2. Între 3,5-5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400-800 mg.

SECȚIUNEA 5: Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi

lunar;

2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);

3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;

4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și probele de coagulare - semestrial.

SECȚIUNEA 6: Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

SECȚIUNEA 7: Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

CAPITOLUL 153: DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE

SECȚIUNEA 1: Indicații

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 (eRFG < 30 mL/min/1.73m²), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.

2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) și comorbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

SECȚIUNEA 2: Tratament

Ținta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG

2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

SECȚIUNEA 3: Doze

1. Pacienții cu BCR stadiul 4-5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30-35 kcal/kg/zi și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;

2. Pacienți cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30-35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

SECȚIUNEA 4: Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

SECȚIUNEA 5: Criterii de excludere din tratament

1. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea inițierii dializei.

2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.

3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).

4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

SECȚIUNEA 6: Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Condiții de prescriere

Conform protocolului: Ketosteril®.

CAPITOLUL 154: DCI ERDOSTEINUM

A) ADULȚI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale

VEMS și CV fiind < 150 ml;

- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții: |_- cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC); |_- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2- agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

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

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

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

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: Medici specialiști pneumologie și medicină internă inițiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-dec-2016 litera A., subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 154 modificat de punctul 44. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

B) COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicații terapeutice:

Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

II. Doze și mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg și adolescent: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicina de familie.

▶ (la data 21-aug-2013 anexa 1, partea 2, capitolul 154 modificat de Art. I, punctul 35. din Ordinul 961/2013)

CAPITOLUL 155: DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI SOMATROPINUM LA COPII ȘI ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE

TITLUL I:

SECȚIUNEA I:

(1) Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

(2) SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus menționate.
- Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

SECȚIUNEA II:

SUBSECȚIUNEA I: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

SUBSECȚIUNEA I¹: I.1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

(1) I.1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH), prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

1. Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*:

a) Criteriul auxologic

- Talie $\leq -2,5$ DS față de media pentru vârstă sau sex sau
- Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit sau
- Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu 1,6 DS sub talia țintă genetic

b) Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică

c) Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (anexa 1) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

d) Primingul este obligatoriu la fete ≥ 13 ani și la băieți ≥ 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

2. Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică ≥ 10 ani și băieți ≥ 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

*EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:

- Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.a.

-- la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau

neurochirurgului.

-- Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

- Nou-născuții**, sugarii și copiii mici (1-3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

** La nou născut cu vârstă < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

3. Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent toate următoarele condiții:

- a) au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- b) statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;
- c) au VO normală sau întârziată față de vârstă cronologică;
- d) au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- e) fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC > = -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

4. Această indicație se codifică 251.

(2) I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).

1. Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

- a) Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- b) Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;
- c) Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11-12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;
- d) La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

2. Această indicație se codifică 865.

(3) I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp) cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

1. _

- a) talie < = -2 DS;
- b) criteriile de viteză descrise la 1.1.a;
- c) status nutrițional optim;
- d) anomaliile metabolice minimizate;
- e) terapia steroidică redusă la minim.

2. În timpul terapiei este obligatoriu:

- a) Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;
- b) Corectarea anemiei;
- c) Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);
- d) Tratatul osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
- e) Administrare de derivați de vitamina D.

3. Această indicație se codifică 251.

(4) I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârstă gestațională (SGA, MVG) este

indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:

1. _
 - a) Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (anexa 2);
 - b) Au la 4 ani o statură $\leq -2,5$ DS;
 - c) Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;
 - d) Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă.
2. Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o forma de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.
3. Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - anexa 3 - după efectuarea diagnosticului diferențial).
4. Considerații de terapie:
 - Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
 - Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
 - Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi incluși în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
 - Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.
5. Această indicație se codifică 261.

(5) Considerații tehnice

- a) Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - anexa 4 (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)
- b) Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - anexa 2 (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)
- c) Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959
- d) Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)
- e) Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus
- f) Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în anexa 1
- g) Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.
- h) $DS \text{ talie medie parentală} = [(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată})/2] \times 0,72$
- i) Primingul se va realiza:
 - la fete cu Oestrogen 1/2 regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
 - la băieți cu testim/androgen 1/2 doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile
 - Atât la fete cât și la băieți beta-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

SUBSECȚIUNEA I²: I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH (*evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni)

- a) criterii antropometrice*
- b) radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;
- c) dozare IGF I*;
- d) dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.
- e) biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*
- f) dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.
- g) imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare,

cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).

h) în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatura - talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

SUBSECȚIUNEA II: CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație ""prioritizarea"" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

SUBSECȚIUNEA III: SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. ""situații de oprire definitivă a tratamentului"" sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.

SUBSECȚIUNEA IV: CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

(1) IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg Mures, Iasi, Timisoara, Constanta, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

1. Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- a) auxologici
- b) de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
- c) clinic (efecte adverse)
- d) aderența la tratament

2. Vârsta osoasă se va monitoriza la 6-24 luni în mod individualizat.

(2) IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei: În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

(3) IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Atingerea taliei dorite sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

SUBSECȚIUNEA V:

Tratamentul substitutiv cu Somatropinum la pacientul cu deficit de GH aflat în perioada de tranziție (copilărie-adult): după oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase cf pct IV.3) cu vârsta până la 25 ani pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii oportunității inițierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă. Reevaluarea în acest scop se va face la interval de minim 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropinum.

Testul de stimulare GH nu este necesar la pacienții IGF1 < = -2DS (sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex) dacă asociază și:

- Deficit hipofizar multiplu (minim 2 deficite adenohipofizare) sau
- Cauza genetică dovedită sau
- Cauza structural documentată cu excepția neurohipofizei ectopice.

Retestarea în dinamică se va face prin ITT (4 probe, cu documentarea hipoglicemiei) sau prin testul la Arginină-GH-RH; valorile de cut-off ale GH de la care se confirmă persistența deficitului sunt:

- în ITT: 5 ng/ml

- în testul la Arginină-GH-RH: 19 ng/ml dacă IMC este sub 25 kg/m², 8 ng/ml dacă IMC = 25-30 kg/m², 4 ng/ml la IMC > 30 kg/m²

Testarea și tratamentul nu sunt indicate la adolescenții cu deficit izolat/idiopatic de GH la care valoarea IGF1 este peste 0 DS pentru vârstă și sex.

Doza terapeutică substitutivă recomandată inițial este de 0,4 -1,0 mg/zi cu ajustarea dozei în funcție de valorile IGF1 astfel încât acestea să rămână în limite normale. În perioada de tranziție se poate folosi la început și jumătate din ultima doză folosită pentru promovarea creșterii (doza de dinaintea întreruperii tratamentului) dacă substituția este inițiată după câteva luni de întrerupere.

Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianța între evaluări.

TITLUL II:

SECȚIUNEA I: ANEXA 1 - Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidrocloridă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale. Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături
Arginină - GHRH*	- Arginină 0,5 g/Kgc în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor. Greață, paretezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m ² , maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienți cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10-25 mmHG și diastolică cu 5-15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05-0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu

	carbohidrați	glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
--	--------------	--

* este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

SECȚIUNEA II: ANEXA 2 - Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75
36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
LUNGIME NAȘTERE (cm) - BĂIEȚI		
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34

39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0
33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5

	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1
40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4
GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57

	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83
37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53
LUNGIME NAȘTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2

	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6
34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8
41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2

	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

SECȚIUNEA III: ANEXA 3 - Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă și macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiție
Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime)	≤ -2 DS pentru vârsta gestațională
Falimentul creșterii postnatale	Talie la 24 +/- 1 luni ≤ -2 DS sau talie ≤ -2 DS în urma taliei țintă genetic
Macrocefalie relativă la naștere	Circumferința craniană la naștere ≥ 1.5 DS deasupra greutatei la naștere și/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada miciei copilăriei (1-3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferența de lungime a membrilor $\geq 0,5$ cm sau asimetria brațelor Diferența de lungime a membrilor $< 0,5$ cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața)
Tulburări de hrănire și/sau IMC scăzut	IMC ≤ -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

SECȚIUNEA IV: ANEXA 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 luna	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 luna	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 luna	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 luna	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 luna	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 luna	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 luna	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 luna	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 luni	84.96	3.41	4 ani	6 luni	106.76	4.62	7 ani	2 luni	123.91	5.39	9 ani	10 luni	138.46
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 luna	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 luna	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 luna	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 luna	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 luna	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 luna	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 luna	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 luna	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 luna	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 luna	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

► (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 155 modificat de punctul 20. din anexa 1 din **Ordinul 1053/2018**)

Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 luna	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 luna	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 luna	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 luna	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 luna	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 luna	135.45	5.92
1 an	2 luni	78.58	2.96	3 ani	10 luni	103.13	4.43	6 ani	6 luni	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.88	5.94

1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 luna	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09
1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 luna	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 luna	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 luna	140.64	6.22
2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 luna	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40
Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)				
10 ani	8 luni	143.64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144.06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 luna	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144.49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144.92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145.35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 luna	145.84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11 ani	2 luni	146.33	6.65	13 ani	10 luni	164.24	8.27	16 ani	6 luni	175.57	6.85				
11 ani	3 luni	146.82	6.70	13 ani	11 luni	164.85	8.29	16 ani	7 luni	175.70	6.81				
11 ani	4 luni	147.31	6.76	14 ani		165.46	8.32	16 ani	8 luni	175.83	6.78				
11 ani	5 luni	147.80	6.81	14 ani	1 luna	165.95	8.28	16 ani	9 luni	175.97	6.74				
11 ani	6 luni	148.29	6.86	14 ani	2 luni	166.44	8.24	16 ani	10 luni	176.10	6.71				
11 ani	7 luni	148.79	6.91	14 ani	3 luni	166.93	8.20	16 ani	11 luni	176.23	6.67				
11 ani	8 luni	149.28	6.96	14 ani	4 luni	167.41	8.16	17 ani		176.37	6.64				
11 ani	9 luni	149.77	7.01	14 ani	5 luni	167.90	8.12	17 ani	1 luna	176.43	6.63				
11 ani	10 luni	150.26	7.06	14 ani	6 luni	168.39	8.08	17 ani	2 luni	176.49	6.61				
11 ani	11 luni	150.75	7.11	14 ani	7 luni	168.88	8.05	17 ani	3 luni	176.55	6.60				
12 ani		151.24	7.16	14 ani	8 luni	169.37	8.01	17 ani	4 luni	176.62	6.59				
12 ani	1 luna	151.82	7.23	14 ani	9 luni	169.86	7.97	17 ani	5 luni	176.68	6.58				
12 ani	2 luni	152.39	7.31	14 ani	10 luni	170.35	7.93	17 ani	6 luni	176.74	6.57				
12 ani	3 luni	152.97	7.38	14 ani	11 luni	170.84	7.89	17 ani	7 luni	176.81	6.56				
12 ani	4 luni	153.54	7.45	15 ani		171.33	7.85	17 ani	8 luni	176.87	6.54				
12 ani	5 luni	154.12	7.52	15 ani	1 luna	171.61	7.79	17 ani	9 luni	176.93	6.53				
12 ani	6 luni	154.69	7.59	15 ani	2 luni	171.90	7.72	17 ani	10 luni	176.99	6.52				
12 ani	7 luni	155.27	7.66	15 ani	3 luni	172.19	7.65	17 ani	11 luni	177.06	6.51				

12 ani	8 luni	155.84	7.74	15 ani	4 luni	172.47	7.59	18 ani		177.12	6.50				
12 ani	9 luni	156.42	7.81	15 ani	5 luni	172.76	7.52								
12 ani	10 luni	156.99	7.88	15 ani	6 luni	173.05	7.46								
12 ani	11 luni	157.57	7.95	15 ani	7 luni	173.33	7.39								
13 ani		158.14	8.02	15 ani	8 luni	173.62	7.33								
13 ani	1 luna	158.75	8.05	15 ani	9 luni	173.91	7.26								
13 ani	2 luni	159.36	8.07	15 ani	10 luni	174.19	7.19								
13 ani	3 luni	159.97	8.10	15 ani	11 luni	174.48	7.13"								

CAPITOLUL 156: DCI ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

a) Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne.

b) Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne.

II. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

a) Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/ zi în priză unică. Dacă este necesar doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză). Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50-80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30-50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

b) Pentru administrare în perfuzie i.v.:

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).
- la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

(la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 156 modificat de anexa 41 din Ordinul 361/2014)

CAPITOLUL 157: DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

▶ (la data 08-apr-2014 subpunctul IV.. din anexa 1, partea 2, capitolul 157 modificat de anexa 42 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 158: ACIDUM PAMIDRONICUM

A) ONCOLOGIE

I. Indicații:

- Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.
- Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.
- Mielomul multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

60 - 90 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2-4 ore.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B) OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

I. Definiția afecțiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mică copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corecteze diformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc. ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisfosfonați, care prin împiedecarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează diformitățile

IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

Cel mai utilizat este Acidum Pamidronicum, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- diformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalcemie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de Vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulți, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe baza:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza ne depășind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medical de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

CAPITOLUL 159: ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze și mod de administrare:

4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute

Dozele administrate trebuie să coreleze cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

CAPITOLUL 160: DCI ACITRETINUM

I. Definiția afecțiunii: afecțiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecțiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

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

- Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
- Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi anexa)
- Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

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

- Pentru adulți doza de inițiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
- Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi
- Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

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

a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial

b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, îndurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A

c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Apariția de reacții adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

CAPITOLUL 161: DCI: ATOMOXETINUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F)

I. Indicație și definiția afecțiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenți și adulți, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie și adolescență (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența simptomelor specifice până la vârsta adultă și afectarea semnificativă a funcționării globale în cel puțin două sfere ale vieții. În absența sau insuficiența informațiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD și inițierea tratamentului nu se pot baza doar pe existența unuia sau mai multor simptome specifice. În această situație, precum și în cazul reapariției simptomelor specifice după un timp de absență, se impune atenție deosebită la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament și emoționale cu debut frecvent în copilărie și adolescență, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase și afective, tulburări organice, abuz de substanțe).

IV. Tratament

1. Dozare

a) La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

- Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
- Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi
- Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b) La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

- Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
- Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

- Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a) La copii și adolescenți: 3-24 luni

b) La adulți: 6-12 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologie (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a) La copii și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

b) La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare, după caz. Se vor evalua statusul cardiac, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți. Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 161 modificat de punctul 16. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 162: DCI METHYLFENIDATUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 162 cod (N0021F)

I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți: persistența simptomatologiei din copilărie și existența beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu methylfenidatum la adulți sau vârstnici. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

a) Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

b) Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza

se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcție de evoluția clinică.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologie (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetine

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți. Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 162 modificat de punctul 17. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 163: DCI ROTIGOTINUM

I. Indicații

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip «on-off»).

II. Doze și mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plastru, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt plastru pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală. Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui plastru de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de

către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 163 modificat de punctul 45. din anexa 1 din Ordinul 1463/2016)

CAPITOLUL 164: DCI LEUPRORELINUM

SUBCAPITOLUL 1:

SECȚIUNEA 1: A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul (i) prostatic duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/ a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidiva (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidiva, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/ crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de

boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

SECȚIUNEA 2: B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre - și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

SUBCAPITOLUL 2:

SECȚIUNEA 1: I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL de TRATAMENT cu ACETAT DE LEUPRORELINĂ

(1) Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/ adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic $> 50 \text{ cm}^3$, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo - și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

(2) Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

(3) Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiilor computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/ chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil -> stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason > 7) sau PSA $> 20 \text{ ng/l}$

SECȚIUNEA 2: II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

(1) SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18- 36 luni.

2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întreruperea a terapiei cu acetat de leuprorelina (sau alți analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvantă 2-4 luni/ concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:

a) pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10-20ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/ > 50% biopsii pozitive):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei/ brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia

b) pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8-10/ stadiu T3 cu scor Gleason 7):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2- 9 luni anterior radioterapiei+/- brahiterapiei și continuat timp de 18-36 luni după inițierea acesteia

c) pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2-6 luni) anterior BT sau RTE.

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8-10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 23 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8-10 sau timp de dublare a PSA < = 12 luni):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidiva biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6-12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/ intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/ asociat cu 2- 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 luna (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A.antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2- 4

săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B.antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

SECȚIUNEA 3: III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3- 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;

- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

SECȚIUNEA 4: IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ

A) Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

B) Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4-10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

SECȚIUNEA 5:

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

SUBCAPITOLUL 3:

SECȚIUNEA 1: B. ENDOMETRIOZA / LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

SUBSECȚIUNEA 1: CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTELE CU ENDOMETRIOZĂ/ LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15-25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estrogen-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de

lungă durată cu agonişti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3-6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20-50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3-4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

SUBSECȚIUNEA 2:

I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A) Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B) Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C) Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D) Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/ histerectomie)

E) Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

A) Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)

B) Examen fizic complet

C) Ultrasonografie pelviană

D) Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E) Test de sarcină

F) Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/ sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

A) Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/ endometrioză severă cu infertilitate secundară)

B) Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

a) Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni +

terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3-6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/ intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

b) Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelina

La inițierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/ sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).

Pentru cazurile la care se consideră oportună/ necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/ LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

A) Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

(1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

(2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament

(3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

B) Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie

▶ (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 164 modificat de anexa 46 din Ordinul 361/2014)

CAPITOLUL 165: DCI GOSERELINUM

SUBCAPITOLUL 1: A. ONCOLOGIE

SECȚIUNEA 1: A. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)

- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)

- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

SECȚIUNEA 2: B. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)

- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)

- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):

- Carcinomului de prostată metastazat;
- Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

SECȚIUNEA 3: C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- Vârstă, sex: femei în premenopauză sau perimenopauză;
- Parametrii clinico-paraclinici:
 - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
 - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostata:

- Goserelin implant, 3,6 mg:

Vârstă, sex: bărbați

Parametrii clinico-paraclinici: cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

Goserelin implant, 10,8 mg:

- Vârstă, sex: bărbați
- Parametrii clinico-paraclinici:
 - în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
 - în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

SECȚIUNEA 4: D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

(1) Doza:

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

(2) Perioada de tratament:

- Goserelin implant, 3,6 mg:

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

- Goserelin implant 10,8 mg: **În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani**

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

SECȚIUNEA 5: E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

a) Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

b) Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3-6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6-12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1-2 ani.

În cancerul de prostata fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3-6 luni.

SECȚIUNEA 6: F. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

SECȚIUNEA 7: G. Prescriptori:

inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

SUBCAPITOLUL 2: B. ENDOMETRIOZA

A. Definiția afecțiunii:

- Endometrioză

B. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

C. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- vârsta, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/ sau histopatologic

D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- clinic: ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea

- paraclinic: reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.

(la data 28-feb-2017 punctul D. din anexa 1, partea 2, capitolul 165, subcapitolul 2 modificat de punctul 48. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

E. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

-- Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat

estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

-- Non-responder

-- Non-compliant

F. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

G. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică - ginecologie

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 165 modificat de anexa 47 din Ordinul 361/2014)

CAPITOLUL 166: DCI TRIPTORELINUM

SUBCAPITOLUL 1: A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precocă se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/ sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precocă a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precocă a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetitelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precocă se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precocă, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precocă adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este pubertatea precocă adevărată idiopatică, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precocă adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precocă adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precocă adevărate idiopatice, dar și pubertății precocă adevărate secundare pseudopubertății precocă din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precocă datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precocă determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precocă persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

(1) Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A) Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precocă adevărată idiopatică stabilit astfel:

1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precocă idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8-9 ani la sexul feminin și respectiv 9-10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;

- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/ creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3-4 ml)/adrenarha la ambele sexe;

- talie superioară vârstei cronologice.

2. Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;

- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} > = 5 \pm 0,5 \text{ mUI}/\text{ml}$, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $> = 70 \pm 10 \text{ pg}/\text{ml}$)

- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $> = 1,8 \text{ ml}$ și/sau identificarea ecografică a endometriului diferențiat;

- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $> = 1,9 \text{ ml}$ și aspect multifolicular al ovarelor);

- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază LH $> = 1 \text{ mUI}/\text{ml}$ și/ sau estradiol $> = 30 \text{ pg}/\text{ml}$ * nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (* o valoare a estradiolului $> = 30 \text{ pg}/\text{ml}$ cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B) Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5-13 ani la momentul diagnosticării.

(2) Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a) vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an

b) niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/ testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil

c) aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

(3) Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.

- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A) Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;

- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;

- gradul dezvoltării pubertare Tanner;

- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B) Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic bazale sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;

- diferențierea endometriului la ecografia utero-ovariană

- avans rapid al vârstei osoase.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26-28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi numit mai jos medic evaluator.

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

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A) Criterii de control terapeutic optim:

☐ Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

☐ Încetinirea procesului de maturizare osoasă

☐ LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

☐ Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

☐ Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B) Criterii de control terapeutic satisfăcător:

☐ Simptomatologie și semne clinice controlate

☐ LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

☐ Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

☐ Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

☐ Simptomatologie evolutivă

☐ Avansarea vârstei osoase

☐ Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

☐ Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

a) Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

(la data 28-feb-2017 subpunctul IV., punctul 4. din anexa 1, partea 2, capitolul 166, subcapitolul 1 modificat de punctul 49., litera A. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;

- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;

- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu

pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițiere tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

SUBCAPITOLUL 2: B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezenta unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Stadiul I - Endometrioza minora

Stadiul II - Endometrioza ușoară

Stadiul III - Endometrioza moderată

Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelina

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei în preajma ovulației (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri alte membrilor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezenta leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/ sau histopatologic.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). în mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

▶(la data 28-feb-2017 subpunctul II.. din anexa 1, partea 2, capitolul 166, subcapitolul 2 modificat de punctul 49., litera B. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

SUBCAPITOLUL 3: C. CANCER DE PROSTATA

Indicație:

Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau

metastatic (echivalent stadiului M1).

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelina:

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:

- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților în tratament cu triptorelina:

- buletin histopatologic

- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)

- PSA

- Hemoleucograma

- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, uree, creatinina, glicemie.

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelina vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;

- scăderea PSA-ului și Testosteronului la nivelul de castrare ($T < 5\text{ng/ml}$);

- examene imagistice de reevaluare;

- hemoleucograma;

- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostata în tratamentul cu triptorelin

Terapia cu triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular(i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).

- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelina

- Reacții adverse grave;

- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

VI. Reacții adverse în cancerul de prostată

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1-2 săptămâni.

În timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

VII. Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

VIII. Medici prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie - radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie - radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii

de familie desemnați.

► (la data 08-apr-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 166 modificat de anexa 48 din [Ordinul 361/2014](#))

CAPITOLUL 167: DCI: BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II. Forme farmaceutice: Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a) Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321) și dependența de nicotină.

b) Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150-300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare: 1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 167 modificat de punctul 29. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 168: DCI STIRIPENTOLUM (N03AX17)

SECȚIUNEA I: INDICAȚII

Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.

- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante

- Insuficiență hepatică și/sau renală

3. Doze și mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puțin 3 săptămâni, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Inițierea se va face în spital, cel puțin atunci când se decide inițierea la vârsta sub 3 ani.

Se începe cu 20mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creșteri de doza sunt dependente de vârsta:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;

- copiii cu vârsta 6-12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50mg/zi în 4 săptămâni;

- copiii și adolescenții > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână iar doza optima se atinge pe baza judecății clinice a medicului prescriptor.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie

în sindromul Dravet.

- **Vârste de administrare:** la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS (Sindrom Dravet).

- **Decizia clinică de administrare a stiripentol** la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.

- Nu există suficiente date de eficacitate și siguranța privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.

- **Pacienți cu vârsta \geq 18 ani:** Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat la adulți pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

- Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

4. Efectuarea investigațiilor la pacienții care primesc stiripentol

- La inițiere se evaluează hemograma, funcția hepatică și renală (transaminaze, uree, creatinina). Dacă acestea sunt în limite normale se inițiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreținere, aceste investigații se efectuează săptămânal. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcție de reacția clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente

- **Evaluări în dinamica** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma și testarea funcției hepatice.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea se va face în prima luna - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3-6 luni de către medicul curant al pacientului

- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg și zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4

- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust

trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).

- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 în vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):

- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozi, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

- Asocieri care impun prudență:

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam

- forma pulbere pentru suspensie orală are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.

- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice

- Reacții adverse severe sau contraindicații

- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori:

- STIRIPENTOL poate fi inițiat numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii. respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la adulți. Prescrierea poate fi continuată și de medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a inițiat tratamentul.

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 168 modificat de punctul 6. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 169: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (H01CB05), DCI PASIREOTIDUM

SUBCAPITOLUL 1: Indicația

Tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

SUBCAPITOLUL 2:

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu boală Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipolizectomie)
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiaza renală etc.).

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători).

- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar și/sau seric matinal, 8-9 a.m. și nocturn, ora 23:00).

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8 $\mu\text{g/dl}$ (50nmol/l).

- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8-9 a.m., peste limita superioară a normalului.

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială.

- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.

- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c).

- Enzimele hepatice: TGO, TGP.

- Ecografia de colecist.

- Consultul cardiologie și EKG.

- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boală Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală.

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.

- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic
- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de doua ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic
- Dozarea ACTH
- Examine imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)

VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei a jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați.
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de dezvoltarea alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie, etc).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3-5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6-12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boală Cushing care au fost supuși chirurgiei transfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

IX. Prescriptori:

Medicii din specialitatea endocrinologie.

CAPITOLUL 170: DCI CLOFARABINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemia limfoblastica acută (LLA)

II. INDICAȚIE

- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)
- la copii și adolescenții cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial
- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
- după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și
- pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

(1) _

Copii și adolescenți:

- Doza recomandată este de 52 mg/m^2 de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.
- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea la normal a funcției organelor.
- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

(2) _

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament.
- Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

(3) _

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:

- la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.
- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

V. PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

► (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 170 modificat de punctul 50. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 171: DCI: NELARABINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),
- care nu au răspuns sau au suferit o recădere
- în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

(1) _

- Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani.

(2) _

- Mod de administrare:

Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

(3) _

- Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC),

- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică,

- Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.

- Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

(4) _

- Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

(5) _

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie observați atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.

- Hemoleucoograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.

- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.

- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

(6) _

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Eficiența terapiei se evaluează până la

- apariția unui răspuns complet (numărul de blasti la nivel medular \leq 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau

- până la apariția unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

(7) _

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt

- la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. PRESCRIPTORI

- Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatria sau oncologie medicală,

după caz.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 171 modificat de punctul 51. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 172: DCI DECITABINUM

I. INDICAȚII: leucemie acuta mieloida

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți adulți, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)
- care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție,

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.
- insuficiență cardiacă conaestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

IV. TRATAMENT

(1) _

- Doze și mod de administrare:
- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.
- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/m² suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament),
- Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m², iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m²,
- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată,
- Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri,
- Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente.

(2) _

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse
- Monitorizarea funcției hepatice și renale

(3) _

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.
- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blasti < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

(4) _

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

V. PRESCRIPTORI

- medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 172 modificat de punctul 52. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 173: TRABECTEDINUM

I. Indicații:

- a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuturi moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
- b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

- a) Liposarcoame și leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eșecul tratamentului cu antracicline și ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină
- b) Vârstă > 18 ani
- c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

- a) Alte tipuri de sarcoame de părți moi (cu excepția celor precizate mai sus)
- b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline
- c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- d) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- e) Alăptare
- f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

- a) Sarcoame de țesuturi moi: 1,5 mg/m² suprafață corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m² suprafață corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m²), la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. Înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

V. Monitorizare

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluția bolii (la 3-6 luni).

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

1. _
- a) _
- b) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- c) Trombocitopenie sub 25.000/mm³
- d) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN
- e) Creșterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
- f) Orice reacții adverse de gradul 3 sau 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

2. Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de țesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza inițială	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prima reducere	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
A doua reducere	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

3. Reescaladarea dozei nu este permisă.**Atenționări:**

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdmioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacții

4. Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:

4.1. Progresia bolii

4.2. Deces

4.3. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile

4.4. Decizia medicului.

4.5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști de oncologie medicală.

► (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 173 modificat de punctul 21. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 174: DCI: OFATUMUMAB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

1. Leucemia limfatică cronică netratată anterior - pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;

2. Leucemia limfatică cronică refractară - la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;

3. Leucemia limfatică cronică recidivată (definită ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC și care a obținut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parțial(ă), dar care, după o perioadă de șase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina și Ciclofosfamida

4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaționale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:

a) insuficiența medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie și/sau trombocitopenie)

b) splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică

c) limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică

d) limfocitoza progresivă cu creștere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni

e) Oricare dintre următoarele simptome:

- o scădere ponderală > / =10% în ultimele 6 luni

- status de performanță ECOG > / =2 (incapabil de muncă sau de a desfășura activități uzuale)

- Febra > 38° cu durată de > / = 2 săptămâni fără dovadă de infecție

- Transpirații nocturne cu durată de > 1 lună fără dovadă de infecție

2. Leucemie limfatică cronică:

a) netratat anterior

b) ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabina datorită comorbidităților

3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina și Alemtuzumab,

4. Leucemie limfatică cronică recidivată

5. Vârsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

1. Infecții severe, active

2. Hepatita cronică VHB + activă

3. Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ȘI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic

2. hemoleucograma + formula leucocitară

3. examen medular

4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge și/sau măduva prin citometrie în flux sau

5. examen histopatologic + teste imunohistochimice

6. testele citogenetice și de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.

7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcția renală, funcția hepatică

8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).

9. testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înaintea începerii tratamentului (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluați și să primească acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

(1) _

Premedicație

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus**
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus**
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).**

(2) _

Doze:

1. LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

2. LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

3. LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

(3) _

Mod de administrare:

a) Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.

b) Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.

c) Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.

d) Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.

e) Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.

- În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși

dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

- În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

(4) _

Monitorizare:

1. Evaluare preterapeutică

- Verificarea diagnosticului
- Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezența/absența semne B, hemograma completă
- înregistrare status performanță (ECOG)
- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- alte analize de biochimie, funcție renală, hepatică și ionograma
- este virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
- opțional, deleția 17 / mutație p53
- evaluare cardiologică ECG + / -Echo cord.

2. Evaluare risc apariție sindrom de liza tumorală cu prevenția și tratarea acestuia

3. Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariția neutropeniei prelungite și a neutropeniei cu debut întârziat.

4. Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab.

- În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecțioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.

- Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6-12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

5. Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent.

(5) _

Modificări de doze:

- toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Evaluarea eficacității terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Național Cancer Institute Working Group (NCIWG).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții severe și recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariția de aritmii cardiace grave sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 174 modificat de punctul 18. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

CAPITOLUL 175: DCI: DASATINIBUM

SECȚIUNEA I: Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistența sau intoleranța la terapii anterioare, inclusive Imatinib.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

1. Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică,

nou diagnosticati.

- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare

- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

2. Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.

- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere de la tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SECȚIUNEA IV: Tratament:

A) Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)

- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității

- La copii și adolescenți doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutății corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puțin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puțin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puțin de 45 Kg	70 mg
cel puțin 45 de kg	100 mg

Următoarele creșteri ale dozei, sunt recomandate la copiii și adolescenții care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimate	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza inițială	Creștere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B) Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C) Ajustări sau modificări ale dozei:

1. Toxicitate hematologica (mielosupresie):

- LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 50\,000/\text{mmc}$ se oprește tratamentul; când neutrofilele cresc $> = 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $> = 50.000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza inițială.

- În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).

- LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 10.000/\text{mmc}$ se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);

- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $> = 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $> = 20\,000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza de start inițială.

- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).

- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

2. Toxicitate nehematologica:

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:

- tratamentul se întrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doza redusă în cazul unei recurente.

- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se întrerupe pana la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atenta a pacientilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor aparute

- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului; monitorizare atenta a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

SECȚIUNEA VI: Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranta la tratament

2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

SECȚIUNEA VII: Prescriptori:

- inițierea la pacienții adulți se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz

- continuarea tratamentului la pacienții adulți se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

- inițierea la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatria sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatria/hematologie și oncologie pediatria

- continuarea tratamentului la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatria sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatria/hematologie și oncologie pediatria atestat/specializare oncologie pediatria/hematologie și oncologie pediatria sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 175 modificat de punctul 30. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 176: DCI: NILOTINIBUM

SECȚIUNEA I: Indicație:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,

- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

- pacienți pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază

cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SECȚIUNEA IV: Tratament:

A) Doze:

- Pacienții adulți - doza recomandată de Nilotinib este:
- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- Pacienții pediatrici - dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2)
- Doza recomandată de nilotinib este de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$> = 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

***Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.**

***Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și**

***există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.**

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B) Ajustări sau modificări ale dozei:

- In cazul apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul: Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $> 50 \times 10^9/\text{l}$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $> 20 \times 10^9/\text{l}$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*** NAN = numărul absolut de neutrofile**

- Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.

- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.

- Creșteri ale valorilor lipazemiei:

- în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

- Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:

- în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

SECȚIUNEA VI: Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib ca terapie de prima linie și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib 300mg X2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară

- la 4 săptămâni în primul an

- la 6 săptămâni în al doilea an

- apoi la 12 săptămâni

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ($BCR/ABL < = 0.0032\%IS$)

- pentru pacienții care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL < = 0.01\%IS$) dar nu MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL < = 0.1\%IS$) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 și MR4.5. Pacienții care își mențin nivelele BCR-ABL între MMR și MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.

- Pacienților care pierd MMR trebuie să li se reinitieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapie cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR și apoi la 12 săptămâni.

2. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara

a.la 4 săptămâni în primul an

b.la 6 săptămâni în al doilea an

c.apoi la 12 săptămâni

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 (BCR/ABL $\leq 0.0032\%$ IS)

- la pacienții cu pierdere confirmată a MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidențiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ IS) trebuie să se reinitieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.

- Terapia cu nilotinib trebuie reinitiată cu o doză de 300mgX2/zi sau 400mgX2/zi.

- Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR sau MR4 și apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranța la tratament

4. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicului cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competente sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 176 modificat de punctul 31. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 177: DCI: EVEROLIMUS, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 177 cod (L01XE10)

SECȚIUNEA 1: I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operat;

- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);

- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

- vârsta ≥ 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m², concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$.

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.

- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la

intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;

- investigații imagistice (IRM):

1. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;

2. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);

- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

SECȚIUNEA 2: II. Indicații: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidență de categorie 1);

- creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.
- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină- aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR (evidență de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (CT sau RMN):
- la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
- evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie și neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

SECȚIUNEA 3: III. Indicații: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant* asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente* la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

* Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deși au fost administrate cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate și administrate corect, în monoterapie și/sau combinație.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți;
- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență;
- pacienți care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.
- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza inițială de everolimus la pacienții cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
< 6 ani	6 mg/m ²	9 mg/m ²
> = 6 ani	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul-țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate.

- Creșterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbară frecvenței crizelor epileptice);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații

contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

▶ (la data 24-iul-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 177 modificat de punctul 2. din anexa 1 din [Ordinul 1127/2019](#))

CAPITOLUL 178: DCI: RUXOLITINIBUM

SECȚIUNEA I: Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE).

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

1. tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:

- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

2. Sarcina

3. Alăptare

SECȚIUNEA IV: Criterii de diagnostic:

(A) Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

1. Criterii majore (obligatorii):

- Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
- Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloid
- Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

2. Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

- Leucoeritroblastoză
- Creșterea nivelului seric al LDH
- Anemie
- Splenomegalie palpabilă

(B) Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE) (Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

1. Post PV:

a) Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)

b) Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

- Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- Splenomegalie evolutivă
- Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febră > 37.5° de origine necunoscută

2. Post TE:

a) Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)

b) Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):

- Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
- Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- Splenomegalie evolutivă
- Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
- Valori crescute ale LDH

SECȚIUNEA V: Tratament:

1. Doze:

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm³ și

200000/mmc, și

- 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mmc.
- există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mmc și < 100000/mmc.

Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

2. Ajustările dozei:

- Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
- La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

3. Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

4. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
- Intoleranța la tratament

SECȚIUNEA VI: Prescriptori:

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 178 modificat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

CAPITOLUL 179: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (CI01I), DCI BOSENTANUM

SUBCAPITOLUL 1: Introducere

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35-60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomieliță, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea,

fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale noi, mai puține ulcere digitale multiple. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentanului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale existente (reducerea timpului până la vindecare).

SUBCAPITOLUL 2:

SECȚIUNEA 1: I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulceratii digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anșelor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen Raynaud	prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
Scor Total		Scor >= 9 = ScS

2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența ulcerățiilor actuale sau cel puțin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni) de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.

Ulcerățiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulcerățiilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerățiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații. Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitalizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerății active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerății prin extruziune material calcificat, ulcerățiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerățiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

SECȚIUNEA 2: II. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei
- Sarcină
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure

SECȚIUNEA 3: III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia. Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

SECȚIUNEA 4: IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale noi (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu > 50%
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

SECȚIUNEA 5: V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni.

SUBCAPITOLUL 3: SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII**(1) Evaluarea ulcerațiilor**

		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/Detritus necrotic	Calcificări	Data apariției
Mână dreaptă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

***Vor fi evaluate cu predilecție ulcerațiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruziune material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.**

(2) Evaluarea calității vieții

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE Ați putut să: - Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi? - Vă spălați pe cap?				
RIDICARE Ați putut să: - Vă ridicați de pe un scaun obișnuit? - Vă așezați sau să vă ridicați din pat?				
MÂNCAT Ați putut să: - tăiați carne? - Ridicați ceașca sau paharul plin la gură?				

- Deschideți o cutie nouă de lapte?				
MERS				
Ați putut să:				
- Vă plimbați în aer liber pe teren plat?				
- Urcați cinci trepte?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston	Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu roțile	Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare	Mâncat
Ridicare	Mers

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	Nu pot (3)
IGIENA PERSONALĂ Ați putut să: - vă spălați și să vă ștergeți pe corp? - faceți o baie în cadă? - vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?				
ÎNTINDERE Ați putut să: - vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecați să adunați haine de pe jos?				
APUCAREA UNOR OBIECTE Ați putut să: - deschideți portierele mașinii? - deschideți borcane deja desfăcute? - deschideți și să închideți robinetul?				
ACTIVITĂȚI Ați putut să: - Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul? - Vă urcați și să coborâți din mașină? - Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Colac de WC înălțat	Cadă de baie cu bară de sprijin
Dispozitiv/scaun special montat în cadă	Dispozitive cu mâner lung pentru apucat
Desfăcător de borcane (pentru borcane deja desfăcute)	Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp
	Altul

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală	Apucarea și desfacerea unor obiecte
Întindere	Cumpărături și treburi gospodărești

(3) Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerările cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă limitare severă

Data

Semnătură pacient

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			

VAS ulceratii			
---------------	--	--	--

SUBCAPITOLUL 4: Prescriptori

Medici din specialitatea reumatologie.

CAPITOLUL 180: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180, cod (C02KX02), DCI TAFAMIDIS

SUBCAPITOLUL 1: Indicații

Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

SUBCAPITOLUL 2: Posologie și monitorizare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudență.

SUBCAPITOLUL 3: Grupe speciale de pacienți

1. Copii și adolescenți: nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.
2. Vârstnici: datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).
3. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

SUBCAPITOLUL 4: PRESCRIERE

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienți adulți, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

CAPITOLUL 181: DCI ROMIPLOSTINUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (B02BX04)

SECȚIUNEA 1: A. Adulți

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu purpura trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

(la data 13-iun-2019 subpunctul I. din anexa 1, partea 2, capitolul 181, secțiunea 1 modificat de punctul 32. din anexa 1 din Ordinul 854/2019)

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Tratament

- Doze:
- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;

- doza inițială de romiplostim este de 1 microg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;

- calcularea dozei:

Doza inițială sau dozele ulterioare:	Greutatea* în kg x Doza exprimată în microg/kg = Doza individuală a pacientului exprimată în microg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în microg x 1 ml/500 microg = cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 microg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 microg/kg = 75 microg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 microg x 1 ml/500 microg = 0,15 ml
* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 microg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

- ajustarea dozelor:

-- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 microg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$;

-- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună;

-- doza maximă săptămânală de 10 microg/kg nu trebuie depășită;

-- se ajustează doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/l$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 microg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 microg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 microg/kg.

-- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/l$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 microg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;

- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- necomplianța pacientului.

V. Prescriptori:

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

SECȚIUNEA 2: B. Copii cu vârsta de un an și peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1 microg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Doza individuală a pacientului (microg)	Doza individuală a pacientului (microg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în microg/kg La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală. - La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.						
Dacă doza individuală a pacientului este > = 23 microg	Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:						
	Flacon de Romiplostim pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
	125 microg	230 microg	+	0,44 ml	=	125 microg în 0,25 ml	500 microg/ml
	250 microg	375 microg	+	0,72 ml	=	250 microg în 0,5 ml	500 microg/ml
	500 microg	625 microg	+	1,2 ml	=	500 microg în 1 ml	500 microg/ml
Concentrația rezultată este 500 microg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (microg)/500 microg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)							
Dacă doza individuală a pacientului este < 23 microg	Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:						
	Romiplostim în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit					Concentrația după diluare
	125 microg	1,38 ml					125 microg/ml
	250 microg	2,25 ml					125 microg/ml
	500 microg	3,75 ml					125 microg/ml
Concentrația rezultată este 125 microg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (microg)/125 microg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)							
Exemplu	În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 microg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului (microg) = 10 kg x 1 microg/kg = 10 microg Întrucât doza este < 23 microg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 microg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 microg/125 microg/ml = 0,08 ml						

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 microg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50.000/\text{microl}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50.000/\text{microl}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 microg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 microg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 microg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 microg/kg.

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/\text{l}$ după scăderea dozei sau întreruperea

tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 microg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
5. necomplianța pacientului.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

▶(la data 13-iun-2019 subpunctul V.. din anexa 1, partea 2, capitolul 181, secțiunea 2 modificat de punctul 32. din anexa 1 din Ordinul 854/2019)

CAPITOLUL 182: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (A16AX07), DCI SAPROPTERINUM

SUBCAPITOLUL 1: Criterii de includere

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

SUBCAPITOLUL 2: TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

(1) În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional. Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

(2) FCU

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg/zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

(3) Deficitul de BH4

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

(4) Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

SUBCAPITOLUL 3: MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere $\geq 30\%$ a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

SUBCAPITOLUL 4: Criterii de excludere

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

SUBCAPITOLUL 5: Prescriptori

Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriție și boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

(la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 182, subcapitolul 5 modificat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 183: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (A16AX07), DCI PLERIXAFOR

SUBCAPITOLUL 1: Indicație

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stern hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

SUBCAPITOLUL 2: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6-11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutateii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2-4 (și până la 7) zile consecutive.

SUBCAPITOLUL 3: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

(1) Efecte hematologice

1. Hiperfeucocitoză

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stern hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste $50 \times 10^9/l$ trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

2. Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

(2) Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

(3) Reacții vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

(4) Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

(5) Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

SUBCAPITOLUL 4: Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SUBCAPITOLUL 5: Prescriptori

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

▶ (la data 01-iul-2014 anexa 1, partea 2, capitolul 167 completat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 773/2014](#))

CAPITOLUL 184: DCI: SAXAGLIPTINUM - Protocolul terapeutic corespunzător poziției 184 cod (A10BH03)

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta 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 orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

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

SECȚIUNEA 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.

SECȚIUNEA III: Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶ (la data 06-feb-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 184, secțiunea III modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

SECȚIUNEA 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 DDP-4.

SECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale:

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

Pancreatică.

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.

SECȚIUNEA VI: Întreruperea tratamentului

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.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet în

baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 184 modificat de punctul 6. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

CAPITOLUL 185: DCI:DAPAGLIFLOZINUM

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, în tratament adjuvant asociat (dublă terapie):

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

SECȚIUNEA 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.

SECȚIUNEA 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.

SECȚIUNEA IV: Contraindicații.

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

SECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

- Insuficiență renală: Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală 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. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min și 60 ml/min. La pacienții cu RFG < 60 ml/min și în tratament cu Dapagliflozinum se recomandă monitorizarea de 2-4 ori/an a funcției renale precum și evaluarea și examenul amănunțit al membrelor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.

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

SECȚIUNEA VI: Întreruperea tratamentului:

- decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină 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.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 185 modificat de punctul 33. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 186: DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM+METFORMINUM) - cod (A10BD07)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

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

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

terapie triplă

La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ - 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 (sitagliptină+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 și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶(la data 06-feb-2018 subpunctul III.. din anexa 1, partea 2, capitolul 186 modificat de punctul 7. din anexa 1 din Ordinul 89/2018)

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 (sitagliptină+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. Întreruperea tratamentului: 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, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶(la data 28-feb-2017 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 186 modificat de punctul 63. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

CAPITOLUL 187: DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg) - Protocolul terapeutic corespunzător poziției 187 cod (A10BD10)

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 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.

SECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

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

SECȚIUNEA III: Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

► (la data 06-feb-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 187, secțiunea III modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

SECȚIUNEA 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 DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 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.

SECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale: Combinația (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienții 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 ce au 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.

SECȚIUNEA VI: Întreruperea tratamentului

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.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 187 modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

CAPITOLUL 188: DCI INDACATEROLUM - cod (R03AC18)

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.

(1) Indicații:

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

(2) Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a) Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b) - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c) Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

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

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

(3) Inițierea tratamentului și doze

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

(4) Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

(5) Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (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 în special la pacienții cu diabet zaharat.

(6) Prescriptori

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

CAPITOLUL 189: DCI GLICOPIRONIUM - cod (R03BB06)

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

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

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

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

IV. Inițierea tratamentului și doze

Glicopiriniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopiriniu 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 glicopiriniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

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

VII. Prescriptori

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

CAPITOLUL 190: DCI METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA - cod (B03XA03)

I. Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/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%).

II. 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).

III. Doze

1. Doza inițială

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

b) la pacienții dializați 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau 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 eritocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

IV. 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.

V. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

CAPITOLUL 191: DCI EPOETINUM ZETA - cod (B03XA03)

I. Indicații

1. 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%).

II. 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).

III. Doze

Doza inițială

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

Ajustarea dozei inițiale

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

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

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

3.dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreținere

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

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

Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între 25 și 50 UI/kg de 2 ori pe

săptămână în 2 doze egale.

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

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

IV. Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

V. 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.

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie

► (la data 12-mar-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 183 completat de Art. I, punctul 22. din [Ordinul 275/2015](#))

CAPITOLUL 192: DCI DOLUTEGRAVIRUM (J05AX12)

SECȚIUNEA 0:

Indicație: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg

SECȚIUNEA I: Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt $> 500/ml$ sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 $< 200/ml$ sau $< 14\%$ din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități. În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale. Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opțiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienți (1).

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

(1) _

- pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență

documentată la această clasă.

- Experimentați la terapia ARV cu rezistența documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

(2) Grupe speciale de pacienți

a) Copii și adolescenți 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și 18 ani, expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA și EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani și greutatea de peste 15 kg.

b) Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

c) Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

d) Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

e) Sarcina.

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

f) Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

g) Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

SECȚIUNEA IV: Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienți infectați cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulți și adolescenți > 40kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirez, nevirapine, tipranavir/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)

- 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienții cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

- 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 și 40 kg

- 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 și 30 kg

- 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 și 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viața, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului. În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

Criterii de excludere din tratament:

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

SECȚIUNEA VI: Reluare tratament (condiții):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 192 modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 193 abrogat de punctul 22. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 194: DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. Indicații:

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere:

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

3. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;
- leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei

vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;

- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;

- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;

- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;

- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);

- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

4. Tratament:

4.1. Doze:

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1-4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1-4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min.);

- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;

- pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

4.2. Monitorizarea tratamentului:

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);

- se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie

▶ (la data 04-nov-2015 anexa 1, partea 2, capitolul 193 completat de Art. I, punctul 12. din [Ordinul 1379/2015](#))

CAPITOLUL 195: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 195 cod (B01AF02): DCI APIXABANUM

I. Indicații

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

2. Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente. Această indicație, indiferent de localizare, se codifică la prescriere prin codul 490 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

3. Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de șold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a

10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

1. Indicația 1 - DCI Apixabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

Pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficiență cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse) -1 punct
- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puțin două ocazii sau sub tratament antihipertensiv) -1 punct
- vârsta peste 75 de ani - 2 puncte
- diabet zaharat (glicemie a jeun peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) -1 punct
- antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte
- istoric de boală vasculară (antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct
- vârsta între 65-74 ani -1 punct
- sex feminin - 1 punct

2. Indicația 2 - DCI Apixabanum pentru tratamentul pacienților cu tromboză venoasă profundă, al emboliei pulmonare, prevenirea trombozei venoase profunde recurente și a emboliei pulmonare recurente.

Pacienți cu:

- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;
- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;
- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;
- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.

3. Indicația 3 - DCI Apixabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau a genunchiului.

III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului

- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- Este necesară reducerea dozelor la jumătate la pacienții cu clearance al creatininei între 15-29 ml/min;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent, neoplasme cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea apixabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Administrarea de apixabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție

chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc moderat sau crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedura;

- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu apixabanum la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant

- De la anticoagulante parenterale la apixabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. Switch-ul terapeutic trebuie efectuat la momentul următoarei doze de anticoagulant parenteral;

- De la antagoniști ai vitaminei K la apixabanum: inițierea tratamentului cu apixabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este < 2 ;

- De la apixabanum la antivitamine K - administrarea apixabanum trebuie continuată cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de apixabanum și antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2 .

V. Administrare

1. Indicația 1 - DCI Apixabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată de apixabanum este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi

- Doza de apixabanum trebuie redusă la 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și cel puțin 2 din următoarele caracteristici:

- (1) vârsta ≥ 80 de ani;

- (2) greutate corporală sub 60 kg;

- (3) creatinina serică ≥ 1.5 mg/dl,

- Doza de apixabanum trebuie redusă la 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min).

2. Indicația 2 - DCI Apixabanum pentru tratamentul pacienților cu tromboză venoasă profundă, al emboliei pulmonare, prevenirea trombozei venoase profunde recurente și a emboliei pulmonare recurente;

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau a emboliei pulmonare, doza recomandată de apixabanum este de 10 mg administrată oral de două ori pe zi (2 comprimate de 5 mg x 2/zi) în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni.

- În caz de TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza de apixabanum trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg de două ori pe zi.

3. Indicația 3 - DCI Apixabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, doza recomandată de apixabanum este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de apixabanum este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile.

VI. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare, și întreruperea administrării în cazul apariției de hemoragii severe.

Tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. În situații

excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util.

VII. Prescriptori:

- pentru indicația 1: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
- pentru indicația 2: medici din specialitatea cardiologie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, medicină internă, pneumologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
- pentru indicația 3: medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.

▶ (la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 195 modificat de punctul 6. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 196 abrogat de punctul 56. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 197: DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

SECȚIUNEA I: INDICAȚII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
- după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament
- Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+(LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.

SECȚIUNEA II: DIAGNOSTIC:

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr- un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- În Limfomul Hodgkin clasic, prezența celulelor Hodgkin și Reed- Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.

Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice și de laborator obligatorii, necesare indicației terapeutice:

- computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
- tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
- datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
- hemograma, proteina C reactivă, fosfatazei alcalina serică, lactat dehidrogenază, enzimele hepatice și albumina, sunt obligatorii;
- testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență N-IN, grad de recomandare A);
- stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
- chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme

diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

- Pentru diagnosticul și clasificarea PLC (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

SECȚIUNEA III: CRITERII DE INCLUDERE:

- Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)

- Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar,

- după TCSA (transplant de celule stem autologe),

- după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament

- Pacienți adulți cu Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:

- pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de prima linie

- pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de prima linie

- pacienții care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).

- Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)

- Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior

SECȚIUNEA IV: CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;

- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară

SECȚIUNEA V: TRATAMENT:

1. DOZE:

- LH netratat anterior

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

- LH recidivat sau refractar

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.

- Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- LH cu risc de recidivă sau progresie

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

- LACMs recidivat sau refractar

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- LCCT

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu

insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.

- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$;

- $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);

- se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul3 sau Gradul4.

- LIN=limita inferioară a valorilor normalului

- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);

- se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene); o se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

2. DURATA TRATAMENTULUI:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

- La pacienții cu LH netratat anterior se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Pacienților cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

- La pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.

- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

3. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.

- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o

reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală

- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)

- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.

- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporeal crescut.

- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.

- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4. OPRIREA TRATAMENTULUI cu Brentuximab vedotin:

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

SECȚIUNEA VI: PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 197 modificat de punctul 34. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 198: DCI: PAZOPANIBUM

SECȚIUNEA 1: A. Indicația - Sarcoame de părți moi

I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

a) Vârsta > 18 ani

b) ECOG 0-1

c) Funcție hematologică, renală, hepatică și cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

d) Diagnostic histopatologic de sarcom de țesuturi moi, cu excepția subtipurilor precizate în criteriile de excludere

e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:

a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), dermatofibrosarcoma protuberans, sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului

b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în

ultimele 6 luni

c) ICC clasa III-IV NYHA

d) Tulburări gastrointestinale severe

e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF

f) Sarcină

g) hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Criterii de reducere a dozei:

1. _

a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)

b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului

c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariția pneumonitei interstițiale

e) Apariția ICC simptomatice

f) Apariția QTc prelungit

g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

2. Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absența beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

1. I. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog. sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

2. II.

SECȚIUNEA 2: B. Indicația - Carcinomul renal

I. Criterii de inițiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. _

III. Criterii de includere:

- a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare
- b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic
- c) pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepția celor care au primit tratament anterior cu citokine
- d) vârstă > 18 ani
- e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- f) valori normale ale TA.

IV. Criterii de excludere:

1. _

- a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)
- b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- c) insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- f) diateze hemoragice, coagulopatii
- g) plăgi dehiscente
- h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- i) tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j) sarcină, alăptare
- k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

2. Atenționări:

2.1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
- cu interval QT prelungit preexistent,
- care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2.2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

2.3. Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

2.4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

3. Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

4. Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

V. Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e) apariția ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
- f) scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng: se r e c o m a n d ă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h) apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i) apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j) apariția evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
- k) apariția evenimetelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m) apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n) creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
- o) creșterea bilirubinei totale $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
- p) În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

i. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și $8 \times$ LSN: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale

ii. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 8 \times$ LSN: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor $> 3 \times$ LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

iii. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times$ LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei $> 2 \times$ LSN: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT $> 3 \times$ LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

VII. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VIII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- 1) imagistic, prin examen CT/RMN;
- 2) periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
- 3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
- 4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEVs;

7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electrolitilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);

8) periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;

9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

IX. Prescriptori

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 data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 198 modificat de punctul 23. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 199: DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

Tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă

- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3-6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.

- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

a) Insuficiență hepatică severă

b) Prelungirea intervalului QTc de gradul 4

c) Pneumonită

d) Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.

e) A doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați

► (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 199 modificat de punctul 24. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 200: DCI: DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)

- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile INC sau IV de boală

- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)

- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenib
- Insuficiență renală

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistica pentru certificarea stadiilor IIIC și IV (CT de regiune toracică nativ+substanța de contrast și CT abdomen nativ+substanța de contrast)

(2) Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înainte unei mese sau la minimum două ore după masă. În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Opriți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemoleucograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înainte fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)

- examen clinic și imagistic - CT torace și abdomen nativ și cu substanța de contrast

- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/ sau non-cutanate

- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înainte inițierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor

- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)

- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină

- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este > = 38,5°C (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

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 data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 200 modificat de punctul 68. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

CAPITOLUL 201: DCI: ABIRATERONUM

SECȚIUNEA I: Indicația terapeutică

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere în tratament

1. - adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
2. - boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a) criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b) boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;

4. - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

- a) la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
- b) pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 alpha reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.

SECȚIUNEA IV: Posologie

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică. Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului

1. Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică
- potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

2. Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

SECȚIUNEA VI: Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresie medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie

medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

► (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 201 modificat de punctul 25. din anexa 1 din Ordinul 1053/2018)

CAPITOLUL 202: DCI: OMALIZUMABUM

TITLUL I:

(1) Indicații terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

(2) Diagnostic:

a) Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice și minim unul dintre:

- 1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și minimum 200 mL;**
- 2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;**
- 3. hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL).**

(3) Criterii de includere:

- 1. vârsta peste 12 ani (adulți și adolescenți); pentru 6 - 11 ani - conform RCP; nu este indicat sub 6 ani;**
- 2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;**
- 3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):**
 - a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;**
 - b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);**
- 4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:**
 - a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);**
 - b) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangieită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);**
 - c) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);**
- 5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:**
 - a) lipsa de control al simptomelor (scor simptomatic ACT < 20 sau scor simptomatic ACQ > 15) sau**
 - b) tratament cronic (minimum 3 luni) cu corticosteroid oral (echivalent prednison 7,5-10 mg/zi); sau**
 - c) minimum 2 exacerbări severe în ultimul an, care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate medical (scrisoare medicală, bilet de externare etc.)**

(4) Criterii de excludere:

- 1. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;**
- 2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;**
- 3. boală alternativă (vezi 4.b.);**
- 4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);**
- 5. sarcină sau alăptare;**
- 6. necomplianță.**

(5) Tratament:

1. Doze: Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa

2).

2. Durata: Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

(6) Monitorizarea tratamentului:

1. Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametrii cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 și 4);
- frecvența exacerbărilor severe;
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, inclusiv omalizumab);

2. Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

3. Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

4. Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

(7) Oprirea tratamentului cu Omalizumab

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent.

(8) Contraindicații

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare.

(9) Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală

TITLUL II:

SECȚIUNEA 1: Anexa 1 - Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

Adulți și adolescenți (> = 12 ani)			
Medicament	Doza zilnică (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	> = 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	> = 400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	> = 800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	> = 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	> = 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	> = 500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	> = 440
Triamcinolon acetamid	400-1000	1000-2000	> = 2000

SECȚIUNEA 2: Anexa 2 - Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentrație inițială IgE (UI/ml)				Greutate corporală (kg)						
-	> = 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
> = 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
> 400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
> 500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
> 600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000-1100	225	300	375	450	600					
> 1100-1200	300	300	450	525	600					
> 1200-1300	300	375	450	525						
> 1300-1500	300	375	525	600						

SECȚIUNEA 3: Anexa 3 - Testul de control al astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. În ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

- SECȚIUNEA 4: Anexa 4 - Chestionarul de control al astmului (ACQ®)

►(la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 202 modificat de punctul 26. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă

	3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile"

CAPITOLUL 203:**TITLUL I: DCI VILDAGLIPTINUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (A10BH02)****I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dubla terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformina în monoterapie,

2. Ca dubla terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,

3. Ca tripla terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina-când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

În condițiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineața și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineața.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

► (la data 06-feb-2018 subpunctul III.. din anexa 1, partea 2, capitolul 203, titlul I modificat de punctul 10. din anexa 1 din Ordinul 89/2018)

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 DDP-4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN.

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

Insuficiență cardiacă

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

La pacienții cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Boli cutanate

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerăția.

Generale:

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

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

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform

prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 28-feb-2017 subpunctul VII.. din anexa 1, partea 2, capitolul 203, titlul I modificat de punctul 70. din anexa 1 din Ordinul 192/2017)

TITLUL II: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 205 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM 10 mg, 15 mg, 20 mg

I. Indicații

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

2. Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente. Această indicație, indiferent de localizare, se codifică la prescriere prin codul 490 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

3. Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de șold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

1. Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

Pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse) -1 punct
- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puțin două ocazii sau sub tratament antihipertensiv) -1 punct
- vârsta peste 75 de ani - 2 puncte
- diabet zaharat (glicemie a jeun peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) -1 punct
- antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte
- istoric de boală vasculară (antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct
- vârsta între 65-74 ani -1 punct
- sex feminin - 1 punct

2. Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.

Pacienți cu:

- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;
- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;
- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;
- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.

3. Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau a genunchiului.

III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance de creatinină 30-49 ml/min) sau severă (clearance de creatinină 15-29 ml/min), doza recomandată pentru prevenirea AVC la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară este de 15 mg o dată pe zi;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent, neoplasme cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea rivaroxabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Administrarea de rivaroxabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc moderat sau crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedura;
- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu rivaroxabanum la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant

- De la anticoagulante parenterale la rivaroxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. Switch-ul terapeutic trebuie efectuat la momentul următoarei doze de anticoagulant parenteral;
- De la antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral: inițierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 3.0 ;
- De la antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, EP: inițierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 2.5 ;
- De la rivaroxabanum la antivitamine K - administrarea rivaroxabanum trebuie continuată cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de rivaroxabanum și antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2 .

V. Administrare

1. Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată de rivaroxabanum este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) administrată oral o dată pe zi;
- La pacienții adulți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă, cu clearance la creatinină 15 ml/min - 49 ml/min se administrează 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență

renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min);

- La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent și fără insuficiență renală moderată sau severă, cu un clearance mai mare de 49 ml/min se poate administra doza redusă de Xarelto 15 mg o dată pe zi în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni.

2. Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau al emboliei pulmonare acute, doza recomandată de rivaroxabanum este de 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni. Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă);

- La pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza de rivaroxaban este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi.

3. Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni.

VI. Monitorizarea tratamentului

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare, și întreruperea administrării în cazul apariției de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

VII. Prescriptori

- pentru indicația 1: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicația 2: medici din specialitatea cardiologie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, medicină internă, pneumologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicația 3: medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.

▶ (la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 203, titlul II modificat de punctul 8. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 204:

TITLUL I: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

A) Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemizante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

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;

- 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.

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.

B) Lixisenatida 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.

II. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 microg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 microg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 microg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și

menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăntelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

2. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

3. Insuficiență renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.

4. Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree - împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro - intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

VI. Reacții adverse

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacții la nivelul locului de injectare

4. Reacții alergice

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

5. Frecvența cardiacă

A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 microg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

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

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 204, titlul I modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

TITLUL II: DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (C10BA06)

I. Definiție - Dislipidemie

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulți:

- care nu sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
- ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicații:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- la pacienții cu miopatie
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului.

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente

- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.

- **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

- **Utilizarea la pacienții vârstnici:** La pacienții cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- **Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.

- **Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active

- **Rasă:** La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- **Polimorfisme genetice:** Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.

- **Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie:** La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- **Tratament concomitent:** Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdmioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir).

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicină de familie.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 204, titlul I completat de punctul 63. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 205: DCI: TERIPARATIDUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 205 cod (H05AA02)

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. Pacienții cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T < / = -2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. Pacienții (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbktiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;

3. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbktiv:

- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau

- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA^{*)} > 8% repetată la > / = 1 an.

***)examenul DXA trebuie efectuat la același aparat.**

4. Pacienții (femei, bărbați) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison ≥ 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă ≥ 3 luni, și care au:

Sau

- Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:
- o fractură de fragilitate

sau

- minim 3 alți factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie antiresorbtivă minim 5 ani și care au:

sau

- Scor T între -2,5 și -2,9 și asociază alți 3 factori de risc din tabel.

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.

2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:

- apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
- scăderea scorului T față de valoarea inițială (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.

3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)

4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:

- copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcina și alăptarea;
- hipercalcemie preexistentă;
- hiperparatiroidismul;
- insuficiență renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum

Medici cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;

- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.

- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

(1) _

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

- 1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;**
- 2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);**
- 3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);**
- 4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;**

5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;

6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- cortizol plasmatic;
- TSH, fT4;
- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;

2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);

3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);

4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

(2) NOTA 1:

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.

- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:

- identifică criteriile de excludere;
- au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
- în caz de necomplianța a tratamentului.

▶ (la data 27-dec-2016 anexa 1, partea 2, capitolul 204 completat de punctul 64. din anexa 1 din [Ordinul 1463/2016](#))

CAPITOLUL 206: DCI AZACITIDINUMUM (L01BC07)

SECȚIUNEA I: Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

(1) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

(2) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu >30% blasti medulari conform clasificării OMS.

(3) Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10- 19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

(4) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

SECȚIUNEA IV: Tratament:

A) Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/m² de suprafață

corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

B) Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

C) Monitorizarea tratamentului:

a. Înaintea inițierii tratamentului și înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară

- funcția hepatică

- funcția renală

- semnele și simptomele de hemoragie (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

b. Investigații pe parcursul tratamentului

- hematologie - sânge periferic

- hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)

- tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație

- hematologie - măduvă osoasă

- aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului

- biochimie

- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative

- hemostază - la indicație

- imagistică - Rx, Eco, CT, RMN - la indicație

- bacteriologie

- hemoculturi - ascensiune febrilă $>37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic

- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație

- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului

- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârșitul tratamentului de inducție

- hematologie: hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare

- citogenetică - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- biologie moleculară - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârșitul tratamentului

- hematologie: hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă

- citogenetică - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- biologie moleculară - dacă exista un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

D) Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme

repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absența imunofenotipului de celula stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

E) Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de fasciită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

F) Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi)

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 206 modificat de punctul 8. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

CAPITOLUL 207: DCI: PANITUMUMABUM

SECȚIUNEA 1: Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat și/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 207 modificat de punctul 27. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 208: DCI EVEROLIMUS (AFINITOR) (L01XE10A)

SECȚIUNEA I: a. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicații - Carcinom renal

II. Criterii de includere

- (1) Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
- (2) Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- (3) Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
- (4) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
- (5) Tratamentul anterior cu cytokine și/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

- (1) Pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alți agenți imunosupresivi,
- (2) Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
- (3) Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
- (4) Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
- (5) Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

(1) Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

(2) Atenționări:

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

(3) Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- **imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;**
- **înainte de inițierea tratamentului și periodic - funcția renală (uree, creatinina), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă**
- **frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,**
- **periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.**

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

(1) Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- **pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;**
- **stomatită grad 2,3;**
- **alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,**
- **evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,**
- **trombocitopenie - grad 2 ($< 75, > = 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($> = 75 \times 10^9/l$), grad 3 și 4 ($< 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($> = 75 \times 10^9/l$), neutropenie - grad 3 ($> 1, > = 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ($> = 1 \times 10^9/l$), grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,**
- **neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($> = 1,25 \times 10^9/l$) și dispariția febrei.**

(2) Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- **pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,**
- **stomatită - grad 4,**
- **alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,**
- **evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,**
- **neutropenie febrilă - grad 4.**
- **decizia medicului sau a pacientului**

(3) Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

SECȚIUNEA II: b. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicație - Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară, la adulți cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

- (1) Tumora neuro-endocrina bine diferențiată (confirmat histologic)**
- (2) Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)**
- (3) Origine pulmonară (localizarea tumorii primare)**
- (4) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate**
- (5) Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani**

III. Criterii de excludere:

- (1) Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)**
- (2) Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic**
- (3) Boala slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.**

IV. Posologie

- (1) Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

(2) Atenționări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)

2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)

3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem

4. ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală

5. cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

(3) Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (> = 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

**- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.**

V. Monitorizare

**- imagistic - evaluare periodica prin ex CT/RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic - glicemie, funcția renală (uree, creatinina), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic - depistarea simptomelor care pot indica:
- boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- apariției ulceratiilor bucale;
- apariției reacțiilor de hipersensibilitate.**

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

(1) Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant - până la ameliorarea simptomelor (grad < = 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în cazul apariției unor toxicități gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecțioasă grad 2,3, stomatită grad 2,3, hiperglicemie, dislipidemie - grad 3, trombocitopenie - grad 2-4, neutropenie - grad 3 - 4).

(2) Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

**- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
- neutropenie febrilă - grad 4.
- decizia medicului sau a pacientului**

(3) Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

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 data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 208 modificat de punctul 9. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 209: DCI LAPATINIBUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE07)

I. Definiția afecțiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.

Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare in situ ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicația de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;
- pacienți care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;
- femei în postmenopauză;
- neoplasm de sân stadiul IV;
- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
- scor ECOG 0-2.

V. Criterii de excludere:

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficiență cardiacă simptomatică;
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă;
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8, și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250-1.500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de

alimente.

Pacienții vârstnici: datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și < 65 de ani.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;
- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice prin examen biochimic;
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS;
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

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 data 30-oct-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 209 modificat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 1373/2018](#))

CAPITOLUL 210: DCI: AFATINIBUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L01XE13)

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- (1) _
 - a) vârstă > 18 ani

b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV

c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă

d) fără tratament sistemic anterior pentru boala avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

(2) Notă

1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.

2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.

3) Dacă s-a întârziat determinarea mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

(1) _

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

2. insuficiența renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15ml/min/1,73mp sau la cei dializați)

3. insuficiența hepatică severă

4. boală pulmonară interstițială

5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)

6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

7. alăptarea, sarcina.

(2) Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.

2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

(1) _

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi. Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

***Pacienții vârstnici* (cu vârsta > = 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.**

***Insuficiență renală:* Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).**

***Insuficiență hepatică:* Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).**

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/ persistentă sau reacții adverse la

nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE ^a	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^b	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^c sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^b	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^d

(2) _

a) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

b) În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

c) > 48 de ore de diaree și/ sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

d) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.

- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.

- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.

- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului

- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

- reducerea fracției de ejeție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament:

Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă

- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace (va fi evaluată inclusiv FE_{VS}), la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE_{VS}.

- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare o periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

(la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 210 modificat de punctul 76. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 211: DCI BOSUTINIBUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.

213, cod (L01XE14)

SECȚIUNEA I: Indicație:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența hepatică

SECȚIUNEA IV: Tratament

(1) Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

(2) Ajustări sau modificări ale dozei:

- Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doza recomandate:
 - dacă numărul absolut de neutrofile este $< 1000/\text{mmc}$ și/sau trombocite sub $50.000/\text{mmc}$: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste $1000/\text{mmc}$ și a trombocitelor peste $50.000/\text{mmc}$.
 - se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi , iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,
 - dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
 - Manifestări toxice de cauză nehematologică:
 - În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic,
 - Toxicitate hepatică:
 - dacă transaminazele cresc la peste $5x$ limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub $2.5x$ și poate fi reluat apoi la 400 mg .
 - dacă scăderea transaminazelor sub valoarea $2.5x$ durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
 - de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor $> = 3x$ față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie $> 2x$ limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub $2x$ limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
 - Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad ≤ 1 .
 - insuficiență renală moderată (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min , calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
 - insuficiență renală severă (valoarea CrCL $< 30 \text{ ml/min}$, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic
- #### **(3) Monitorizarea tratamentului:**
- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
 - monitorizare hepatică și renală;
 - risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
 - precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea

unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

(4) Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranță la tratament

2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)

SECȚIUNEA V: Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

► (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 211 modificat de punctul 77. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))

CAPITOLUL 212: DCI: AXITINIBUM

SECȚIUNEA 1: I. Definiția afecțiunii - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

SECȚIUNEA 2: II. Criterii de includere

- diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)

- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinază sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST

- vârstă > 18 ani

- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- FEVS normală.

SECȚIUNEA 3: V. Criterii de excludere

1. _

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic

- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni

- TVP, TEP, în ultimele 6 luni

- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat

- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemă, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic

- diateze hemoragice, coagulopatii

- plăgi dehiscente

- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile

- sarcină.

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- insuficiență hepatică severă (clasa child-pugh C)

2. Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.

- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.

- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.

- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

SECȚIUNEA 4: VI. Tratament

(1) Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinib pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

(2) Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse $>$ gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

(3) Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)
6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

(4) Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

SECȚIUNEA 5: VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT/RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FEvs
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene

- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

SECȚIUNEA 6: VII. Prescriptori

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 data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 212 modificat de punctul 30. din anexa 1 din Ordinul 1053/2018)

CAPITOLUL 213: DCI IBRUTINIBUM (L01XE27)

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

(1) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC)

a) ca tratament de prima linie - în monoterapie,

b) pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie

c) în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

d) boala activă: minim 1 criteriu IWCLL indeplinit

(2) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie

(3) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom

a) care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.

b) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie

(4) diagnostic confirmat de LLC/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeza și dozari)

SECȚIUNEA III: CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- insuficiența hepatică severă clasa Child Pugh C

SECȚIUNEA IV: TRATAMENT

(1) Doze

1. Pentru LLC doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

2. Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (4 caps de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

3. Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

(2) Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral, o dată pe zi cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.

(3) Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- la pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe baza de plante ce conțin sunătoare; ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

(4) Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non- hematologică $\text{grd} \geq 3$

3, neutropenie grd ≥ 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologica grd.4.

- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd. 1, tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1 caps (140 mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsula/zi;

- dacă toxicitatea persista sau reapare după 2 reduceri de doza, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

Apariția toxicității	Modificarea dozei după recuperare	
	LCM	LLC/MW
Prima	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
A patra	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.

- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

(5) Interacțiuni medicamentoase

1. Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potențează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

- În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg (2caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

2. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

3. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

4. Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

(6) Perioada de tratament

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

SECȚIUNEA V: MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare, sindrom de leucostază) sau non- hematologică.

Se recomandă controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non- melanom.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstițială.

SECȚIUNEA VI: CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

a. Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

b. Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

SECȚIUNEA VII: CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persista după doua scăderi succesive de doza;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

SECȚIUNEA VIII: PARTICULARITĂȚI:

- Limfocitoza ca efect farmacodinamic
- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $> = 50\%$ fata de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/mm^3$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boala progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durată mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispăre într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

SECȚIUNEA IX: ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE:

- ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peste și preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boala pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
- testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului;
- la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un

medic specialist în boli hepatice

- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boala hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

SECȚIUNEA X: PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog

► (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 213 modificat de punctul 10. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 214: DCI: Afliberceptum

I. Indicații

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe baza de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună

- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- tratament anterior cu irinotecan

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- reacții de hipersensibilitate severe

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puțin o lună înainte/după o intervenție chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce și doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacții de hipersensibilitate ușoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obținerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurență, se reduce doza la 2 mg/kg

VII. Prescriptori

medicii din specialitatea oncologie medicală.

► (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 214 modificat de punctul 31. din anexa 1 din Ordinul 1053/2018)

CAPITOLUL 215: DCI: OLAPARIBUM

I. Indicații: în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c) diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d) stadiile III sau IV de boala conform clasificării FIGO
- e) mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f) boală sensibilă la sărurile de platină
- g) obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125)
- h) Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) persistența toxicităților de grad > = 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b) sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c) tratament anterior cu inhibitori PARP
- d) efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- e) metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- f) intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g) infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h) hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- i) sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului: până la progresie în absența beneficiului clinic sau apariția de toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare:

400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

VI. Monitorizare:

a) Imagistic prin examen CT/RMN

b) hemoleucograma - lunar

VII. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

a) utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A

b) insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

c) status de performanță ECOG 2-4

d) persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad >1 CTCAE)

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 data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 215 modificat de punctul 32. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 216 abrogat de punctul 25. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 217: DCI: TALIDOMIDUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (L04AX02)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta > = 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire² se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie > 11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții

- Femei gravide.

- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii

- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

(1) _

- Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison

- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.

- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/microL)		Număr de trombocite (/microL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
< = 75	> = 1500	ȘI	> = 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
< = 75	< 1500 dar > = 1000	SAU	< 100000 dar > = 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	> = 1500	ȘI	> = 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar > = 1000	SAU	< 100000 dar > = 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- Precizări legate de administrare:

- Talidomida:

- doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală

Tratament complementar:

- se recomandă profilaxia cu anticoagulate și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomida.

(2) MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Pacienții trebuie monitorizați pentru:**-- evenimente tromboembolice;****-- neuropatie periferică;****-- erupții tranzitorii/reacții cutanate;****-- bradicardie,****-- sincopă,****-- somnolență,****-- neutropenie și trombocitopenie.****- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).****- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri ușoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2-3 luni.****- În prezența durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase¹.****(3) CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE****Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)¹:**

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < = 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100mg/24 ore
PR	Reducere > = a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > = 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > = 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > = 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > = 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > = 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.**V. PRESCRIPTORI****- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).****- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.****▶ (la data 28-feb-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 217 modificat de punctul 82. din anexa 1 din [Ordinul 192/2017](#))****CAPITOLUL 218: DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*) cod (L014AE)****TITLUL I: _****SECȚIUNEA I: I: Indicații terapeutice:****Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.****SECȚIUNEA II: Diagnostic:****Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:****1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de**

înalță rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstițială uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

SECȚIUNEA III: Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult (> 40 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile

2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult (> 40), cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată

2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

SECȚIUNEA IV: Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia

2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți

2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > = x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)

4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

SECȚIUNEA V: Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de forma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului. Zilele 1-7: o capsulă/compr film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15:: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obține și prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1-2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema inițială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTA. Cele doua medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări

SECȚIUNEA VI: Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

SECȚIUNEA VII: Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

SECȚIUNEA VIII: Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți

Hipersensibilitate la arahide sau soia

Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Afectiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale

Tratament cu anticoagulate, indiferent de forma de administrare

Accident vascular cerebral recent

Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea

Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții:

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung

Se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulate sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

SECȚIUNEA IX: Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

SECȚIUNEA X: Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/ excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

TITLUL II: _

SECȚIUNEA I: ANEXA 1: Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) tipică
 - Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
 - Leziunile predomină subpleural și bazal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superiori)
 - Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
 - Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)
2. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) probabilă
 - Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și bazal
 - Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
 - Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)
3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP)
 - Predominența subpleurală și bazală
 - Opacități de tip reticular de mică amplitudine
 - Opacități de tip "geam mat" de mică amplitudine sau distorsiuni
 - Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică
4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic
 - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
 - Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
 - Predominanța leziunilor de tip "geam mat"
 - Micronoduli centrolobulari sau profuzi
 - Opacități de tip condensare alevolară
 - Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele

superioare și medii pulmonare

SECȚIUNEA II: ANEXA 2: Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstițială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică:

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcellară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă:

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

ȘI

- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) nedeterminată

- fibroză/distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau charactersistice UIP secundar unei alte cauze
- unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ:

- Caracteristici sau alte patternuri histologice ale altor pneumopatii interstițiale idiopatice (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
- Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză, etc.)

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 218 modificat de punctul 35. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 219: DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

(1) _

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- 1. spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului**
- 2. istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)**
- 3. adult**

4. simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):

- dispnee
- și/sau tuse cronică
- și/sau producție de spută
- constricție toracică

5. absența criteriilor de astmă

III. Criterii de includere:

- 1. Vârsta peste 18 ani**
- 2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus**
- 3. Unul din (anexa 1):**

a) Grup GOLD B

- pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de > / = 2)

b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înainte de terapia combinată LABA/ICS pentru pacienții exacerbați sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

1. Doze:

Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg formoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

2. Durata:

Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1-3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

a) Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b) Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

(2) _

1. - Anexa nr. 1: Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC > / = 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC > / = 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

2. Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 microg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acțiune ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

(3) - Anexa nr. 2:

1. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

2. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

► (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 219 modificat de punctul 23. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

CAPITOLUL 220: DCI OBINUTUZUMAB (L01XC15)

SECȚIUNEA I: Indicația terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab la pacienții care obțin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular în formă avansată, netratați anterior.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere în tratament

- pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.

- pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.

- pacienții cu limfom folicular în forma avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netratați anterior

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

SECȚIUNEA IV: Tratament

A) Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- Ciclu 1 de tratament - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1:

- în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

- dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.

- dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B) Limfom folicular (LF):

a. Pacienți cu limfom folicular în forma avansată, netratați anterior - în combinație cu chimioterapie

- Inducție:

- 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,

- 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CVP (ciclofosamidă, vincristină, prednison)

- Menținere: pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab în combinație cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schema standard de tratament este prezentată mai jos:

- Terapie de inducție (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Terapie de menținere

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează (în funcție de care survine primul).

b. Pacienți cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

- Inducție:

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinație cu bendamustina

- Menținere: pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- Terapie de inducție

- Ciclul 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustină se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1-6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m²/zi

- Terapie de menținere

- Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9/l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70$ ml/min]) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

a.hidratare corespunzătoare

b.uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau

c.urat-oxidază (de exemplu, rasburicază începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

- Ziua 1, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

- analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/ paracetamol)

- antihistaminic - cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

- Ziua 2, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/ prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

- analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/ paracetamol)

- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)

- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară

- biochimie: funcția renală (creatinină, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.

- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- ionograma: potasiu seric
- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

SECȚIUNEA VI: Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsa de răspuns sau intoleranță

SECȚIUNEA VII: Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

► (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 220 modificat de punctul 11. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 221: DCI: PONATINIB

I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I;
- leucemie mieloidă cronică (LMC)
- leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

(1) Doze

- doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

(2) Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

a) pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.

b) când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:

- creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < / = Gradul 1;
- Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se

reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;

- Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.

c) când număr absolut de neutrofile (NAN) < $1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite < $50 \times 10^9/l$ sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:

- primă apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN > / = $1,5 \times 10^9/l$ și trombocite > / = $75 \times 10^9/l$

- a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN > / = $1,5 \times 10^9/l$ și trombocite > / = $75 \times 10^9/l$

- a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN > / = $1,5 \times 10^9/l$ și trombocite > / = $75 \times 10^9/l$

d) în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).

e) afectarea funcției hepatice: (creștere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib

- apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la < / = Gradul 1 (< $3 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

- apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la < / = Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

- apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib

- creșterea AST sau ALT > / = $3 \times VN$ concomitent cu creșterea bilirubinei > $2 \times VN$ și a fosfatazei alcaline < $2 \times VN$: se oprește administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

1. înainte începerii tratamentului

- evaluarea funcției cardiace și vasculare.

- hemoleucogramă completă

- lipaza.

- markerii virali (Ag HBs)

- evaluarea funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.

2. periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.

- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic

- status-ul cardiovascular

3. Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului

- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiența hepatică severă; ocluzie vasculară, etc.)

- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului

- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 221 modificat de punctul 25. din anexa 1 din Ordinul 618/2017)

CAPITOLUL 222: DCI ELTROMBOPAG, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 225 cod (B02BX05)

SECȚIUNEA 1: A. Adulți

I. Indicația terapeutică

Eltrombopag este indicat pentru tratamentul adulților cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

IV. Tratament

(1) Doze:

- dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului;
- scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite;
- se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50.000/\text{microl}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar;
- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de un comprimat de 50 mg eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, thailandezi sau coreeni) poate fi necesară începerea tratamentului cu o doză mai mică, de 25 mg.

(2) Administrare:

- se înghite comprimatul întreg, cu apă;
- cu 4 ore înainte de a lua eltrombopag și timp de 2 ore după ce se administrează eltrombopag nu se consumă nimic din următoarele:
- produse lactate, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată;
- lapte sau cocteiluri de lapte, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă;
- antiacide, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac;
- unele suplimente cu minerale și vitamine, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.

(3) Ajustarea dozelor:

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi;
- trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

(4) Asociere: eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

V. Monitorizarea tratamentului

(1) Înaintea inițierii tratamentului:

- control oftalmologic pentru cataractă;
- hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic);
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină);
- la pacienții nesplectomizați trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

(2) Periodicitate (ritmicitate stabilită de medic)

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și paraclinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant:

- control oftalmologic pentru cataractă;
- hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sânge periferic) repetată la anumite intervale de timp;
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), feritină (sau sideremie și CTLF);

-- în caz de asociere interferon cu eltrombopag se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu eltrombopag;

-- monitorizarea cardiacă.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu eltrombopag:

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi:

- funcția hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ($> = 3 \times$ LSVN la pacienți cu funcție hepatică normală sau $> = 3 \times$ față de valorile inițiale la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive; sau

- persistente timp de $> = 4$ săptămâni; sau

- însoțite de creșterea bilirubinei directe; sau

- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică;

- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

SECȚIUNEA 2: B. Copii

I. Criterii de includere

Revolade este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta > 1 an cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu PTI și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh $> = 5$), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă;

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite al pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

La majoritatea pacienților, creșteri măsurabile ale numărului de trombocite apar în 1-2 săptămâni.

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $> = 50.000/\text{microl}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.

Doza inițială recomandată de eltrombopag:

- copii cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani, 25 mg/zi;

- copii cu vârsta > 5 ani, 50 mg/zi.

În cazul pacienților originari din Asia de Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi.

Administrare orală. Eltrombopag trebuie administrat cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu, fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc).

IV. Monitorizarea și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $> = 50.000/\text{microl}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. A nu se depăși o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic și testele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite, așa cum este prezentat în tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($> =$

50.000/microl timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite, și frotiuri din sângele periferic.

Cea mai mică doză eficace pentru menținerea numărului de trombocite trebuie administrată conform indicațiilor clinice.

Tabelul 1 - Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu PTI

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50.000/microl după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
> = 50.000/microl până la < = 150.000/microl	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru PTI în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
> 150.000/microl până la < = 250.000/microl	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250.000/microl	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este < = 100.000/microl, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Așteptați cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere este de 25 mg o dată pe zi. Cu toate acestea, la unii pacienți poate fi necesară o combinație de comprimate filmate de concentrații diferite în zile diferite.

V. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi.

Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La întreruperea tratamentului este posibilă reapariția trombocitopeniei.

VI. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

▶ (la data 30-oct-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 222 modificat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 1373/2018](#))

CAPITOLUL 223: DCI GEFITINIBUM

SECȚIUNEA 1: Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;**
- b) ECOG 0-3**
- c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);**
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR - din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienți care:**
 - 1. nu au fost tratați anterior**
 - 2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 și au fost refractari sau au prezentat intoleranță la aceasta (această indicație nu este valabilă pentru pacienți fără mutație activatoare EGFR)**
 - 3. au beneficiat de chimioterapie până la obținerea rezultatului pozitiv pentru mutație activatoare a EGFR**

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:**

- diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
- perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
- manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
- keratită ulcerativă
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.
- simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
- fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

b) sarcina/alăptarea;

c) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

d) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;

e) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);

V. TRATAMENT

1. Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

2. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

3. Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatice crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

4. Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei < = 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauție și la aceste valori.

5. Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

6. Metabolizatori lenti de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

7. Inductori CYP3A4

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată

8. Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H2

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi

inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H2 pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar

9. Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

10. Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratită ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și/sau hematuria
- Pancreatita, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulate de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

VIII. Prescriptori: Inițierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

(la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 223 modificat de punctul 33. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 224: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 227 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

SECȚIUNEA 1: I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

SECȚIUNEA 2: II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:

- a.criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

- b.boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria în Solid Tumors - RECIST);

- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală

- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

- a.la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).

- b.pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

SECȚIUNEA 3: III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $> / = 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamida înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5alfa reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamida.

SECȚIUNEA 4: IV. Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.

- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamida

- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

- Dacă un pacient omite doza de enzalutamida la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doza datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad $> / = 3$ sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad $< / = 2$, apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

SECȚIUNEA 5: V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA.

SECȚIUNEA 6: VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresii medulare, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului.

SECȚIUNEA 7: VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 224 modificat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

▶ (la data 04-feb-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 225 abrogat de punctul 3. din anexa 1 din [Ordinul 138/2020](#))

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 226 abrogat de punctul 36. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

CAPITOLUL 227: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

SUBCAPITOLUL 1: Indicație: Melanomul malign

SECȚIUNEA I: Indicații

(1) Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paleativă.

2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

(2) Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

SECȚIUNEA II: Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2*
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)*) (*) vezi observația de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. _

a) Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

b) Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.

- Status de performanță ECOG 0-2

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

***)Observație:**

Pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

SECȚIUNEA IV: Tratament

1. Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

2. Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paleativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienții pentru care Nivolumab la inițiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab - ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab - ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

3. Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:
Doza pentru indicația adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

4. Grupe speciale de pacienți:

Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

5. Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații)

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

SECȚIUNEA VI: Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

(1) _

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barre, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

(2) Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

- Pneumonită mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Colită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1

mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- Erupții cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barre, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

(3) Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

SECȚIUNEA VII: Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examele imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

SUBCAPITOLUL 2: Indicație: Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic

- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)

- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)

- Insuficiență hepatică severă*)

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică. Analizele minime care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

(2) Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

(3) Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> = 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară

ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

(4) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepatoprotectoare - pentru reacția hepatică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

(1) _
Cele mai frecvente reacții adverse ($> = 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

(2) Reacții adverse cutanate mediate imun.

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

(3) Alte reacții adverse mediate imun.

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barre sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

SUBCAPITOLUL 3: Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic

imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)

- **Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)**
- **Boala interstițială pulmonară simptomatică*)**
- **Insuficiența hepatică severă*)**
- **Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)**

*) **Nota:** pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică

- **Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.**

- **Confirmarea histologică a diagnosticului**

- **Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant**

(2) Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- **Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.**

- **Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.**

(3) Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

(4) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- **Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.**

- **În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar**

sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti - diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

1. Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

2. Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

3. Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

4. Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

5. Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

6. Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care

au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barre sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

7. Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

SUBCAPITOLUL 4: Indicație: Limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. INDICAȚII

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. TRATAMENT:

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

- Doza recomandată:

-- 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

- Ajustări ale dozei:

-- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

-- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală - recomandări:

Reacția adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 și 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea

		corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită și disfuncție renală mediată imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imune	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor
	insuficiență suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	Insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4	
Erupții cutanate mediate imune	Diabet zaharat grad 4	
	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse mediate imune	Grad 3 (prima apariție)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardită grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

-- În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie întrerupt și administrați corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

-- În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.

-- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

-- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.

-- La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.

-- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imune severe și al oricărei reacții adverse mediate imune care pune viața în pericol.

- Mod de administrare:

-- Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.

-- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

-- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 microm.

-- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml

sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

-- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

- Durata tratamentului:

-- Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

-- Examen clinic

-- Hemoleucograma

-- Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni

-- Examine imagistice

- În timpul și după terminarea tratamentului:

-- Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.

-- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a) Reacții adverse mediate imun:

În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- Pneumonită mediată imun.

-- S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun.

-- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun.

-- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun.

-- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun.

-- În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

-- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

-- Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond.

-- Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- Erupții cutanate mediate imun.

-- Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita și rabdomioliza).

b) Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.

- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

- Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

SUBCAPITOLUL 5: Indicație: Carcinoame scuamoase din sfera ORL avansate

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și gât), recurent/metastazat, confirmat histologic

- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică. Analizele minime care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

(2) Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

(3) Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor

concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

(4) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepatoprotectoare - pentru reacția hepatică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), prurit (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

(1) Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

(2) Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

(3) Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

(4) Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție

renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

(5) Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

(6) Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

(7) Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barre sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

(8) Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 227 modificat de punctul 9. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 228: DCI VEMURAFENIBUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 231 cod (L01XE15)

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

1. Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată și evaluată histopatologic
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubină totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

2. Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

3. Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

4. Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> 65 de ani).

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați.

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcină - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/ fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

5. Asocierea cu alte medicamente:

a) Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)

- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.

- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.

- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b) Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.

- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

6. Modificarea dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil): - se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a) Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 - întrerupeți tratamentul până la gradul 0-1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b) A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului - întrerupeți tratamentul până la gradul 0-1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c) A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei - întrerupeți permanent.

C. Grad 4

a) Prima apariție a oricărui EA de grad 4 - întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0-1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

b) A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei - întrerupeți permanent.

Observații:

- Prolungirii intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)

- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.

- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib

- EKG, ionograma serică și examen cardiologie - pentru excluderea riscului de apariție a

prelungirii intervalului QT.

- Examen oftalmologie pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice
- Transaminaze, bilirubină totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asocieră cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electroliților (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologiei pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau

concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologie cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib.

În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului.

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută. Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

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 data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 227 completat de punctul 32. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 229: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 232 cod (L01XE23-25): DCI COMBINAȚII (DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM)

SUBCAPITOLUL 1: Indicație: Melanomul malign

SECȚIUNEA I: Indicații

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere

I. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

II. _

A) Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau

B) Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)

III. Prezenta mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)

IV. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

- **Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți**
- **Alăptarea**
- **Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF**
- **interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)**
- **FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)**

SECȚIUNEA IV: Posologie

(1) _

Doza recomandată de dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurența (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

(2) Doze omise

În cazul omiterii unei doze de dabrafenib, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de trametinib, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

(3) Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

(4) Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> = 65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4

săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

(5) Modificarea dozei:

Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Grad 4 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

(6) Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

(7) Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Doza inițială - 2 mg o dată pe zi

Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului

1. Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boala (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)

- Confirmarea histologica a diagnosticului

- Statusul mutant al BRAF V600

- Examen ORL (daca medicul curant considera necesar)

- Examen ginecologic și urologic (daca medicul curant considera necesar)

- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (daca medicul curant considera necesar)

- Evaluare biologica a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

2. Evaluare periodică:

a) Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și/ sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

b) Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

c) Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

SECȚIUNEA VI: CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

(1) Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/ sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/ fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O alta neoplazie malignă/ recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib

asociat cu trametinib pot sa apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context.

Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

(2) Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului
2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.
3. Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
4. Decizia medicului sau a pacientului

SECȚIUNEA VII: 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 data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 229 modificat de punctul 10. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 230: DCI: ICATIBANTUM, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 233 cod (B06AC02)

I. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este

cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

IV. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficiență de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

VI. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C).

VII. Doze

Adulți: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu icatibant.

Copii și adolescenți: doza recomandată este în funcție de greutatea corporală, după cum urmează:

12-25 kg	10 mg (1,0 ml)
26-40 kg	15 mg (1,5 ml)
41-50 kg	20 mg (2,0 ml)
51-65 kg	25 mg (2,5 ml)
Peste 65 kg	30 mg (3,0 ml)

La copil nu se administrează doza/atac.

VIII. Monitorizarea tratamentului

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecției, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituție medicală.

IX. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienților cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicație neutilizată după termenul de expirare.

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripții și numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației înaintea fiecărei noi prescripții.

▶ (la data 24-iul-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 230 modificat de punctul 4. din anexa 1 din [Ordinul 1127/2019](#))

CAPITOLUL 231: DCI: COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM), protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 234 cod (R03AL04)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/ CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):

1. dispnee

2. și/sau tuse cronică

3. și/sau producție de spută o senzație de constricție toracică

- absența criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de > = 2)

b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor

GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

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

- Bronhospasm paradoxal

- Apariția efectelor sistemice

- Efecte anticolinergice - apariția efectelor cardiovasculare: creșterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)

- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare

- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

1. Doze:

Doza recomandată este de indacaterol 85 microg și glicopiriniu 43 microg/capsulă, constând în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeași oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

2. Durata:

Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1-3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului.

Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

a) Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b) Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanțele active (indacaterolum sau glicopiriniu) sau la oricare dintre excipienți (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

1. Tabel Nr. 1

A) Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC > = 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC > = 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 microg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare). Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică. Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting Beta 2-agonist) = Beta 2-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

2. Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

3. A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

► (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 230 completat de punctul 35. din anexa 1 din **Ordinul 475/2017**)

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra / celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

CAPITOLUL 232: DCI: COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM), protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 235 cod (R03AL06)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult - simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel nr. 2):

1. dispnee

2. și/sau tuse cronică

3. și/sau producție de spută o constricție toracică- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel nr. 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la Clorura de benzalconi, Edetat disodic, Acid clorhidric IM (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

1. Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu și 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

2. Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1-3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

a) Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b) Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienți

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 microg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare). Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică. Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă/ UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting (Beta 2-agonist) = Beta 2-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 231 completat de punctul 36. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 233: DCI: FORMOTEROLUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 236 cod (R03AC13)

I. Indicație terapeutică:

Astmul Bronșic persistent, forme moderate și severe, la pacienți care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A) Diagnostic de Astm Bronșic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

1. antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp și variază în intensitate):

- wheezing (respirație șuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
- dificultăți de respirație
- constricție toracică
- tuse

2. și minim unul dintre:

- spirometrie cu creșterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20-30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu $> 12\%$ și > 200 mL (ideal 400 mL);
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
- hiperreactivitate bronșică la metacolina (PC 20 < 8 mg/mL);

B) Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

1. spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

2. istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

3. adult - simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT)

- dispnee
- și/sau tuse cronică
- și/sau producție de spută o constricție toracică

4. absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronșic) și peste 18 ani (BPOC)

2. Diagnostic de astm bronșic persistent, forme moderate și severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronșic
- Exacerbări severe de astm bronșic
- Tulburări majore de ritm cardiac- Vârsta sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

1. Doze:

Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluție de inhalat presurizată, se stabilesc în funcție de tipul bolii și gradul de severitate a bolii:

a) Astm Bronșic.

Adulți și adolescenți peste 12 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineața și două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

b) Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulți peste 18 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). Pacienții nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

2. Durata:

Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1-3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

a) Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b) Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienți

Tulburări majore de ritm cardiac

Bronhospasm paradoxal

Hipokaliemie

Tratament cu IMAO, antidepressive triciclice sau blocanții beta-adrenergici

În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

a) Pentru astmul bronșic: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b) Pentru BPOC: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 232 completat de punctul 37. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 234: DCI: COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 237 cod (M01AE52)

I. Indicații:

Combinația naproxen + esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.

▶ (la data 31-aug-2018 subpunctul I. din anexa 1, partea 2, capitolul 234 modificat de punctul 39. din anexa 1 din [Ordinul 1053/2018](#))

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecția cu *Helicobacter Pylori*.

III. Criterii de excludere

- Combinația naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficiență hepatică severă (de exemplu Childs-Pugh C)
- insuficiență renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir și nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apare în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

▶ (la data 27-apr-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 233 completat de punctul 38. din anexa 1 din [Ordinul 475/2017](#))

CAPITOLUL 235: DCI: VELAGLUCERASE ALFA

I. Indicații

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienții care prezintă boala Gaucher de tip 1.

II. Criterii de includere (prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):

a) Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:

- Retard de creștere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10g/dl
- trombocitopenia < 60.000/mmc
- neutrofile < 500/ mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- boală osoasă simptomatică

b) Criteriile de includere în terapia pentru adulți

- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mmc
- număr de neutrofile < 500/ mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

III. Criterii de excludere din terapie

|_ | Lipsa de compliantă la tratament;

|_ | Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greață, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi față de VPRIV.

|_ | Absența unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U / kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătățiri sau înrăutățirea semnelor clinice și a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:

- a) splenomegalia;
- b) hepatomegalia;
- c) boală osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologie);
- d) hemoglobina (g/ dl);
- e) numărul de trombocite (mii/mmc).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 30-60 unități/kg (în funcție de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 microm.

Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obținerii și menținerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unități/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerasă pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutați pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând același dozaj și aceeași frecvență), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

V. Monitorizarea pacienților afectați de boala Gaucher

(1) Obiective terapeutice

1. Anemia*):

- hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
> / = 11 g/dl (la femei și copii);
> / = 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia*):

- obținerea unui volum hepatic = $1-1,5 \times N^{*1}$)
- reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (după 1-2 ani de TSE)

30-40% (după 3-5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*)

- obținerea unui volum splenic $< / = 2-8 \times N^{*2}$)

- reducerea volumului splenic cu: 30-50% (după primul an de TSE)

50-60% (după 2-5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*)

- absente după 1-2 ani de tratament

6. Crize osoase*)

- absente

7. Ameliorare netă a calității vieții

8. La copil/adolescent:

- normalizarea ritmului de creștere

- pubertate normală

(2) Notă

***) Internațional Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report**

26.06.2014

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu boală Gaucher

	Pacienți fără terapie de substitutie enzimatică		Pacienți cu terapie de substituție enzimatică			
			Care NU au atins ținta terapeutică		Care au atins ținta terapeutică	În momentul schimbării dozei sau în prezența unei complicații clinice semnificative
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 3 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 12-24 luni	
Hemoleucograma						
Hb	X		X		X	X
Nr. trombocite	X		X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza, sau aici markeri disponibili	X		X		X	X
Evaluarea organomegaliei*)						
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric) X XXX						
Volumul Hepatic (IBM / CT volumetric)		X		X	X	X
Evaluarea bolii osoase						
1. IBM **) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)		X		X	X	X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloana vertebrală < LL) - pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală 3au sub 14 ani)	X	X		X X	X X	X X
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X		X	X	X

5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X		X	X	
Teste bio-umorale***)	X			X	X	X
Calitatea vieții						
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X	X	X
<p>Notă</p> <p>*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$; pentru splină = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$</p> <p>**) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de același medic specializat în această direcție, cu încadrare în grade de severitate Terk și stadii Dusseldorf</p> <p>***) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfatază alcalină</p>						

(3) NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial în centrele județene nominalizate și anual în Centrul Național de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalului de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

VI. Prescriptori: medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, și pediatrie.

▶ (la data 31-mai-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 234 completat de punctul 28. din anexa 1 din [Ordinul 618/2017](#))

CAPITOLUL 236: DCI: ATALUREN**SECȚIUNEA I: INDICAȚII TERAPEUTICE**

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului !

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE*

- **VÂRSTA:** pacienți cu vârsta ≥ 2 ani;
- **DIAGNOSTIC:** distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** pacientul trebuie să aibă capacități de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);

- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** tratamentul va fi început numai după ce pacienții/părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

***Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).**

SECȚIUNEA III: CRITERII DE EXCLUDERE

- **VÂRSTA:** sub 2 ani;
- **GREUTATEA:** sub 12 kg;
- **DIAGNOSTIC:** pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren);
- **Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;**
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** pacienți cu distrofie Musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin);
- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere,

excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

SECȚIUNEA IV: CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Dacă un pacient pierde ambulația (de ex. nu mai poate sta în picioare cu susținere și devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitățile din casă sau din afara casei (cauza pierderii ambulației nefiind accident sau boală intercurentă), pentru o durată de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie să discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai târziu de 6 luni după ce a devenit non-ambulator. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;

- Renunțare a pacientului;

- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

SECȚIUNEA V: DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei doze totale zilnice de 40mg/kg greutate corporală).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1.000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

SECȚIUNEA VI: MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițial (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant/ medicul din ambulatoriul de specialitate;
- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică follow- up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
 - creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
 - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

SECȚIUNEA VII: PRESCRIPTORI:

(1) Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinică inițială (anexa 1).

2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).

3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani).

4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/ din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant/ din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

(2) MENȚIUNE - medicul curant/ din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/ neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0-6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnală acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunța imediat Centrul de Expertiză.

(3) Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;

- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă).

(4) DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI VA CONȚINE URMĂTOARELE DOCUMENTE:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/ neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol);
- bilet de extemare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/ Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist/ primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

SECȚIUNEA VIII: Anexa 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie

Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/ altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Frați (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente hereditare de boală musculară	<input type="checkbox"/> Pozitive (detaliere) <input type="checkbox"/> Negative
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	<input type="checkbox"/> Mers independent achiziționat la vârsta de (luni): <input type="checkbox"/> Dezvoltare cognitivă în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormală <input type="checkbox"/> Limbaj receptiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Limbaj expresiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Comportament în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal
Vârsta la diagnostic	
Instituția unde a fost diagnosticat	

***copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment**

ISTORIC SI INFORMAȚII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:

- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncții cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		
Complicații la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:

☐ **da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)**

☐ **nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut**

☐ **niciodată**

☐ **necunoscut**

- afectare cardiacă

☐ **da, fără alte detalii (de la vârsta de)**

☐ **aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)**

☐ **cardiomiopatie (de la vârsta de)**

☐ **nu**

☐ **necunoscut**

- ventilație non-invazivă

☐ **da, tot timpul**

☐ **da, parte din timp**

☐ **nu**

- ventilație invazivă

☐ **da, tot timpul**

☐ **da, parte din timp**

☐ **nu**

- primește medicație cardiacă

☐ **da (detaliere la sfârșitul documentului)**

☐ **nu**

☐ **necunoscut**

- chirurgia scoliozei

☐ **da (la vârsta de)**

☐ **nu**

☐ **necunoscut**

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)

☐ **da (detaliere)**

☐ **nu**

☐ **necunoscut**

- funcția motorie cea mai bună în prezent

☐ **poate merge independent în prezent**

☐ **nu poate merge fără suport/ ajutor**

- folosește fotoliu rulant în prezent

☐ **nu**

☐ **o parte din timp (de la vârsta de)**

☐ **tot timpul (de la vârsta de)**

- este inclus în prezent într-un studiu clinic

☐ **da, în prezent (numele medicamentului.....)**

☐ **nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)**

☐ **niciodată**

☐ **necunoscut**

DATE CLINICE SI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie	

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor		
Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu roțile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor.../...)	

****aceasta scala va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului****EXAMEN PSIHOLOGIC**

QI***(copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

*****se va menționa tipul testului efectuat;****TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)****ANALIZE UZUALE**

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE**- ca prim test diagnostic: |_| DA; |_| NU****- ca al doilea test diagnostic: |_| DA; |_| NU****- ce metodă s-a folosit:**

- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): ☐ DA; ☐ NU

- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): ☐ DA; ☐ NU

- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriiceps, gastrocnemian, alt mușchi)

- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat)

- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie

- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)

- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat

- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:

- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:

☐ normal

☐ anormal (detaliere):

☐ Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

☐ normală

☐ anormală

☐ fracția de ejectie a VS (valoare):

☐ Data efectuării:

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):

☐ capacitate vitală

☐ volum expirator forțat:%

☐ Data efectuării:

EVALUARE RUDE

- FRATE/ FRAȚI (dacă este cazul):

☐ Clinica

☐ CK

☐ Genetica

- SORĂ/ SURORI (dacă este cazul)

☐ Clinica

☐ CK

☐ Genetica

- MAMA

☐ Clinica

☐ CK

☐ Genetica

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:

- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:

.....

☐ ...

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:

☐ DA ☐ NU

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

☐ DA ☐ NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN - doza:

Medic centru de expertiză:**Semnătură, parafă:****Data completării Fișei de inițiere:****SECȚIUNEA IX: Anexa 2****Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/ Neurologie****Departamentul/ Secția/ Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/ Neurologie****Fișa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren****Tip evaluare****Medic curant [] 3 luni, [] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2....)....****Centrul de expertiză [] 6 luni [] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2..)...**

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/ altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data inițierii tratamentului cu Ataluren	

copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment*EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)**

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAȚII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)**- status-ul tratamentului cortizonic:**☐ **da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)**☐ **nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut**☐ **niciodată**☐ **necunoscut****- afectare cardiacă**☐ **da, fără alte detalii (de la vârsta de)**☐ **aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)**☐ **cardiomiopatie (de la vârsta de)**☐ **nu**☐ **necunoscut****- ventilație non-invazivă**☐ **da, tot timpul**☐ **da, parte din timp**☐ **nu****- ventilație invazivă**☐ **da, tot timpul**

☐ **da, parte din timp**☐ **nu****- primește medicație cardiacă**☐ **da (detaliere la sfârșitul documentului)**☐ **nu**☐ **necunoscut****- chirurgia scoliozei**☐ **da (la vârsta de)**☐ **nu**☐ **necunoscut****- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)**☐ **da (detaliere)**☐ **nu**☐ **necunoscut****- funcția motorie cea mai bună în prezent**☐ **poate merge independent în prezent**☐ **nu poate merge fără suport/ ajutor****- folosește fotoliu rulant în prezent**☐ **nu**☐ **o parte din timp (de la vârsta de)**☐ **tot timpul (de la vârsta de)****- este inclus în prezent într-un studiu clinic**☐ **da, în prezent (numele medicamentului)**☐ **nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)**☐ **niciodată**☐ **necunoscut****EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)**

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor		
Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Alargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor.../...)	

****această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului EXAMEN PSIHOLOGIC**

QT*** (copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

*****se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani**

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****	
GPT		LDL cholesterol****	
Uree serică		HDL cholesterol****	
Creatinină serică		Trigliceride****	

******se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren**
EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

☐ normal

☐ anormal (detaliere):

☐ Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

☐ normală

☐ anormală

☐ fracția de ejeție a VS (valoare):

☐ Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani

- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an

- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate

- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA

- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):

☐ capacitate vitală

☐ volum expirator forțat:%

☐ Data efectuării:

TRATAMENT CORTICOTERAPIE

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:

- Reacții adverse:

-

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament:

☐ ...

SE RECOMANDĂ:

☐ Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:

☐ Întreruperea tratamentului cu ATALUREN

Medic centru de expertiză/ secție/ ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

SECȚIUNEA X: Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD) privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)

Subsemnatul(a) , cu
CI/BI pacient/părinte/tutore legal al
copilului.....

cu CNPdiagnosticat cu distrofie musculară
Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) am fost informat
de către privind tratamentul medical al distrofiei musculare
Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greață, vărsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care m-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în REGULAMENTUL de organizare și funcționare a Comisiei de Experți a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofiei musculare Duchenne din cadrul Programului național de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni - medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și asistenta medicală privind modul de administrare.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 236 modificat de punctul 37. din anexa 1 din Ordinul

854/2019)

Data:
 Semnătura:
 Parinte/ Tutore legal:

Pacient

Medic curant:
 Semnătura:

Semnătura:
 Medic coordonator Centru de Expertiza:
 Semnătura:

CAPITOLUL 237: DCI: TRASTUZUMAB EMTANSINE

I. Indicații:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

*Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din Romania.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) FEVS $\geq 50\%$.
- d) pacienți cu rezultat IHC 3 + sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:
 - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
 - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioara, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emtansine în liniile anterioare.
 - neoplasm mamar local avansat inoperabil
 - boala în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- sarcina/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

1. Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

2. Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

3. Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3.6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg

A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

4. Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

5. Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (> 1,5 până la < = 3 x LSN)	Gradul 3 (> 3 până la < = 10 X LSN)	Gradul 4 (< 10 X LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad < = 1 (> LSN până la 1,5 x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad < = 1 (> LSN până la 1,5 x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

6. Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm3)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: < 25000/mm3)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < = 1 (de exemplu numărul trombocitelor > = 75000/mm3). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor > = 75000/mm3); și apoi se va reduce doza

7. Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la < = 45% și scăderea este < 10% puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la < = 45% și scăderea este > = 10% puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

8. Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la < = gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

9. Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > = 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta > = 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

10. Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

11. Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

VI. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 31-aug-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 237 modificat de punctul 38. din anexa 1 din Ordinul 1053/2018)

CAPITOLUL 238: DCI: OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: Osimertinib este indicat pentru:

- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani
- b) status de performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - pentru indicația de primă linie de terapie moleculară sau cu mutație pozitivă T790M a EGFR - pentru indicația de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR);
- d) prezenta mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determina din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau AND tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR - pentru indicația de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată
- b) Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
- d) Prolungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă
- e) Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asocieră cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- f) Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit
- g) Sarcina/alăptarea
- h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 238 modificat de punctul 38. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 239: DCI: TICAGRELOR - Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 242 cod (B01AC24)

SECȚIUNEA I: Indicații

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)

SECȚIUNEA II: Criterii de includere

- a) Vârstă peste 18 ani;
- b) Pacienți cu sindrom coronarian acut (angina instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI), tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian).

SECȚIUNEA III: Contraindicații și precauții de administrare

- a) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- b) Sângerare patologică activă;
- c) Antecedente de hemoragii intracraniene;
- d) Insuficiență hepatică severă;
- e) Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

SECȚIUNEA IV: Durata tratamentului

12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

SECȚIUNEA V: Tratament

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi.

Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

SECȚIUNEA VI: Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale.

▶ (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 238 completat de punctul 10. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

CAPITOLUL 240: DCI: CARFILZOMIBUM

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu lenalidomida și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

SECȚIUNEA III: CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alaptarea

SECȚIUNEA IV: DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE: DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporeală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomida și cu dexametazona

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).

- Se începe cu o doza de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg)

- În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

- Începand cu ciclul 13 de tratament, dozele de Kyprolis din ziua 8 și 9 nu se mai administrează
Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21

-Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1, 8, 15, 22 ale ciclului de 28 zile.

- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomibum

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu- risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazona

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).

- Se începe cu o doza de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)

- În ciclurile 2-13 de tratament, se administrează 56 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.

- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomibum.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster

- Se recomanda profilaxia antitrombotica - după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului

- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitica

Hidratare adecvată înaintea inițierii tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liza tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi cu 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cat și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înaintea fiecărei doze din ciclul 1)

- Se administreaza suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, dupa necesitati, dupa administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orala și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de existența sau posibilitatea apariției insuficienței cardiace.

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice

- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doza de carfilzomib	Prima reducere de doza	A doua reducere de doza	A treia reducere de doza
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27mg/m ²	20mg/m ²	15mg/m ²	-
Carfilzomibum + dexametazona	56mg/m ²	45mg/m ²	36mg/m ²	27mg/m ² a

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbată pe perioada reducerii dozei. a - Dacă simptomatologia nu se rezolvă, carfilzomibul se întrerupe.

SECȚIUNEA V: MONITORIZARE:

la inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (daca se impune)
- hemoleucograma completa
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliți

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
- pacienții cu semne/simptome de insuficiența cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angina sau aritmii necontrolate trebuie evaluați cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație.
- riscul de insuficiența cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani
- se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie atent monitorizați; tromboprolifaxie
- toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renală
- metode contraceptive pentru femeile la vârstă fertilă

REAȚII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiența cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
- toxicitatea renală: insuficiența renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologică: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liza tumorală
- reacții alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr. 1):

Tabel nr. 1

--	--

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 ⁻⁵
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO. după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux mulți para metric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistocrimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urina și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare în ser și urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducerea > = a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > = 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serica și urinară nu sunt decelabile este necesara o reducere > = 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serica și urinara nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > = 50% a PC este necesară în locul proteinei M, daca procentul inițial al PC din MO a fost > = 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > = 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, daca acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

SECȚIUNEA VI: PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 240 modificat de punctul 39. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 241: DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN) - Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 244 cod (A10BD08)

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți (cu vârsta > = 18 ani) care:

- 1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformină administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformină sub o formă de comprimate separate

- 2. în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformină și o sulfoniluree.

- 3. în terapie în combinație triplă cu insulină ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

SECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Adulți cu funcție renală normală (RFG > = 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și

metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree: Dozele de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin+Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

Doza de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienți

Vârstnici (> = 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează combinația (Vildagliptin+Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală.

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată din combinația (Vildagliptin+Metformin), în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei. Doza maximă de 100 mg/zi
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
< 30	Metformina este contraindicată	

Insuficiență hepatică

Combinația (Vildagliptin+Metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii și adolescenți

Combinația (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea combinației (Vildagliptin+Metformin) la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

SECȚIUNEA III: Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶ (la data 06-feb-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 241, secțiunea III modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

SECȚIUNEA IV: Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți

- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)

- Precomă diabetică

- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
 - infarctul miocardic recent,
 - șocul.
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

SECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Combinatia vildagliptină+metformina nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis.

Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienții și/sau aparținătorii sau rudele acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN nu trebuie tratați cu combinația vildagliptină+metformină.

Monitorizarea enzimelor hepatice

Testele funcției hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare sau la pacienții care dezvoltă semne sugestive de disfuncție hepatică, se întrerupe tratamentul.

Boli cutanate

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

SECȚIUNEA VI: Întreruperea tratamentului

decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptin+metformină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

SECȚIUNEA VII:

Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și conduc la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.

La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori

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

▶ (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 240 completat de punctul 12. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

CAPITOLUL 242: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 245 cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. INDICAȚII

Neuropatia Optică Ereditară Leber - pentru pacienții cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne și simptome de boala Leber.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Idebenonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutație punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puțin una dintre cele trei mutații majore (11778G > A, 3460G > A, 14484T > C) care pot determina apariția semnelor clinice de boală, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutații minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe lângă faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiția ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul inițierii terapiei):

- a) Apariția nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuității vizuale la nivel central/centrocaecal;
- b) Prezența unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienți), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8-12 săptămâni de la afectarea primului ochi;
- c) Scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
- d) Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), în special pe axa roșu-verde;
- e) Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
- f) Apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic și fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) și axonilor lor.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- a) Pacienții la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni.
- b) Pacienții care suferă de alte neuropatii sau afecțiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuității vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutrițională, glaucom.

IV. METODE DE DIAGNOSTIC

- a) Anamneza amănunțită (mutațiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuție paternă; femeile au o șansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutațiile genetice antemenționate, în timp ce bărbații au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15-35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanșate de triggeri

precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stres fizic și emoțional)

b) Testarea acuității vizuale - scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).

c) Câmpul vizual - scotom central sau centrocecal;

d) Examenul fundului de ochi - în faza acută pot apărea tortuozități vasculare și inflamația (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamația, urmată de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evoluție caracteristica inferior-temporală spre inferior-nazală;

e) Testul genetic (standardul de aur în diagnosticul maladiei Leber) - testarea genetică pozitivă prin apariția unei mutații punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (în 90% din cazuri sunt prezente mutațiile majore, 11778G > A, 3460G > A, 14484T > C, iar în 10% din cazuri alte mutații minore).

V. TRATAMENT

a) Doze: Idebenona se administrează oral, doza zilnică recomandată fiind de 900 mg idebenonum pe zi - 300 mg X 3/zi.

b) Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni în primele 6 luni de tratament, Monitorizarea constă în examinarea acuității vizuale, a câmpului vizual și a percepției culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesară pentru:

- determinarea răspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorării acuității vizuale;

- evaluarea continuării ameliorării acuității vizuale (creșterea numărului de rânduri pe care pacientul e capabil să le citească între două evaluări succesive),

- confirmarea stabilizării bolii prin obținerea aceluiași rezultate între două evaluări succesive.

În situația în care, după primele șase luni de tratament, se confirmă răspunsul terapeutic, monitorizarea se continuă o dată la 6 luni.

c) Contraindicații: hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții săi.

d) Reacții adverse: Idebenona are o bună tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind ușoare sau moderate ca intensitate (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoză.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE.

În vederea evaluării răspunsului la tratament se utilizează următoarele criterii:

- recuperarea clinică relevantă (RCR) care presupune îmbunătățirea acuității vizuale cu cel puțin 10 litere (2 rânduri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienții care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar încă pot distinge ultimul rând de caractere, sau 5 litere (primul rând pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienții care se aflau în imposibilitatea de a distinge cel mai mare rând de caractere;

- stabilizare clinică relevantă (SCR) este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticați precoce și care au încă o vedere reziduală bună (în momentul inițierii tratamentului) și constă în menținerea vederii la acest nivel (acuitate vizuală sub logMAR 1.0).

VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.

Se administrează Idebenona în doza zilnică de 900 mg/zi până când se observă un răspuns terapeutic, pentru o perioadă de maxim 24 de luni. Se fac evaluări la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul apariției răspunsului CRR (recuperare clinică relevantă).

a) Dacă răspunsul nu apare la primele evaluări, se poate continua tratamentul până la maxim 24 luni când medicul de specialitate oftalmolog va face o nouă evaluare clinică. Dacă la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observă nici un răspuns (în termeni de recuperare acuitate vizuală), terapia se oprește, pentru ca este foarte puțin probabil ca pacientul să mai răspundă.

b) Dacă pacientul răspunde (apare răspuns favorabil în termeni de recuperare acuitate vizuală) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continuă tratamentul până la faza de platou (aceleași valori între două evaluări succesive). Pacientul trebuie să continue tratamentul încă 1 an după faza de platou, pentru stabilizare, fără a depăși însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

a) Absența răspunsului clinic - dacă nu există niciun răspuns în termeni de recuperare a acuității vizuale la primele evaluări sau până la maxim 24 luni de la inițierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie întrerupt.

b) Dacă între două evaluări succesive nu se mai observă nici un beneficiu în termeni de

recuperare a acuității vizuale (pacientul intră într-o faza de platou a recuperării acuității vizuale), tratamentul trebuie continuat încă 1 an și apoi oprit, dar fără a depăși însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

c) Manifestarea unei hipersensibilități la idebenona sau la oricare dintre excipienți.

IX. PRESCRIPTORI. Medici din specialitatea de oftalmologie.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 242 modificat de punctul 11. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 243: DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM+DAPAGLIFLOZINUM (concentrația 5 mg/10 mg) - Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 246 cod (A10BD21)

SECȚIUNEA I: Criterii de includere în tratamentul specific

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

SECȚIUNEA II: Doze și mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

SECȚIUNEA III: Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

▶ (la data 06-feb-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 243, secțiunea III modificat de punctul 16. din anexa 1 din [Ordinul 89/2018](#))

SECȚIUNEA IV: Contraindicații

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

SECȚIUNEA V: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

(1) Generale

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

(2) Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcției renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală. Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2-4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație - saxagliptin și dapagliflozin, trebuie întrerupt dacă funcția renală scade sub CrCl < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 mp.

(3) Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația - saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale. Nu se recomandă

utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

(4) Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Combinatia - saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

(5) Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

SECȚIUNEA VI: Întreruperea tratamentului

decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin 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.

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

► (la data 16-nov-2017 anexa 1, partea 2, capitolul 242 completat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 1303/2017](#))

CAPITOLUL 244: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 247 cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM

I. Indicație

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie pentru:

- Tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență
- Tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel/ paclitaxel) la pacienții adulți cu carcinom mamar HER2-pozitiv, avansat (metastatic sau recurent local inoperabil), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (prima linie de tratament pentru boala avansată).

II. Criterii de includere:

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH)
- stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurență*

*În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonal negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonal și de afectarea ganglionară.

- stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă**)

**În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonal.

- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat

tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2

- FEVS \geq 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- sarcină/alăptare;

- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți

- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, pentru cel puțin 3 săptămâni, în oricare dintre următoarele situații:

-- semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)

-- scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %

-- FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de \geq 10% sub valorile anterioare tratamentului.

-- în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI- CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorită toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologica sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

IV. Durata tratamentului:

- În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă)

- În cazul tratamentului adjuvant ***, pertuzumab trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

***inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică la trei săptămâni:

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de 840 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 60 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de 420 mg administrată pe o durată de 30 până la 60 minute.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VI. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 244 modificat de punctul 12. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 245: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 248 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

SUBCAPITOLUL 1: A. Cancerul pulmonar

I. Indicații

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

- în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- în monoterapie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, nonsmall cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată

- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.

-- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non-epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).

-- Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapie

- În asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- sarcina și alăptare

- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2 ; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera că beneficiile depășesc riscurile potențiale.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IV

- Confirmarea histologica a diagnosticului

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

(2) Doza:

- 200 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni; sau

- 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni - numai pentru indicația de administrarea în monoterapie (tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive)

- Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/ nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare)

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/ infirmarea progresiei bolii.

(3) Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun

(4) Grupe speciale de pacienți:

a) Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă.

b) Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și/ sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

(1) _

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab

Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează

mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de PEMBROLIZUMAB dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

(2) _

1. Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

2. Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

3. Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

4. Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

5. Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în

considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

(3) _

1. Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

2. Reacții asociate administrării în perfuzie:

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă exista o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

SUBCAPITOLUL 2: B. Melanom malign

I. Indicație

Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica

încadrarea în stadiile avansate de boală

- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Sarcină și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.).
- Metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. * (*vezi observația de mai jos)

Observație: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare/ agravare a comorbidităților, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medical curant.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică:

a) _

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologică - în funcție de decizia medicului curant

b) Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - doza recomandată este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni SAU în doză de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun

c) Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun

d) Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă. Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și/ sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare.

(1) _

Managementul efectelor secundare mediate imun Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab

Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1- 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

(2) _

a) Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie

excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acestuia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

b) Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

c) Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acestuia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

d) Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

e) Reacții asociate administrării în perfuzie:

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

f) Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de PEMBROLIZUMAB dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

SUBCAPITOLUL 3: C. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior, pentru această indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina;
- Sunt eligibili și pacienții care au beneficiat de tratament anterior cu un regim pe baza de săruri de platina, administrat ca tratament neoadjuvant/adjuvant și care prezintă recurență/progresie a bolii în interval de maxim 12 luni după terminarea tratamentului respectiv.
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină și alăptare
- Metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG >2 ; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite

ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. * (*vezi observația de mai jos)

Observație: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare/ agravare a comorbidităților, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medical curant.

IV. Tratament

(1) Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică - în funcție de decizia medicului curant

(2) Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - doza recomandată este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni SAU în doză de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun

(3) Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Medicamentul va fi oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun

(4) Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală și/sau hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară/moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Nu au fost diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată/severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și/ sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, etc.).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

(1) Noțiuni și reguli generale

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe

dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab.

Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

(2) Pneumonită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1- 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

(3) Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

(4) Hepatită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

(5) Nefrită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 -2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

(6) Endocrinopatii mediate imun.

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertireoidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție

hormonală pe termen lung.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânata administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânata administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânata până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

(7) Reacții asociate administrării în perfuzie.

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

(8) Alte reacții adverse mediate imun.

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânata și trebuie administrați corticosteroizi. Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de PEMBROLIZUMAB dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă exista o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori**Medicii din specialitatea oncologie medicală.****SUBCAPITOLUL 4: D. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHc)****I. INDICAȚII:**

- tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV - în monoterapie.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- vârsta peste 18 ani
 - pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. TRATAMENT:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

- Doza recomandată

-- 200 mg la interval de 3 săptămâni sau

-- 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

--- manipularea medicamentului înainte de administrare și administrarea se va face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

--- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

- Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

- Modificarea dozei

-- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

-- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4, sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori ale creatininei > 1,5 până la < = 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul > = 3 cu valori ale creatininei > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul > 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad > = 3	Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie

		Întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul > = 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT > = 50% și durată > = 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barre gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la < = 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

-- Examen clinic o Hemoleucogramă

-- Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni

-- Examine imagistice

- În timpul și după terminarea tratamentului:

-- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun.

Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.

-- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a) REACȚII ADVERSE MEDIATE IMUN:

(1) _

- majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere

- pot apărea simultan reacții adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspiciunii unor reacții adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

(2) Pneumonită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

(3) Colită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

(4) Hepatită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

(5) Nefrită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 12 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

(6) Endocrinopatii mediate imun.

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

-- insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență

suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

-- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina. Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

-- tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită.

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 .

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

(7) Reacții adverse cutanate mediate imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

(8) Alte reacții adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barre de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

(9) Reacții adverse legate de transplant

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a.TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b.TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

- Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

(10) Reacții legate de administrarea perfuziei.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

- Sarcina. Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

- Alăptarea. Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

- Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. PRESCRIPTORI:

- Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 245 modificat de punctul 13. din anexa 1 din **Ordinul 866/2020**)

CAPITOLUL 246: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 249 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. INDICAȚII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. CRITERII INCLUDERE în TRATAMENT:

- Copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

- Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celula B, refractara sau recidivanta, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă

- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celula B, refractara sau recidivanta, cu cromozom Philadelphia negative, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completa cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice

- La inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea

- La inițierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 3 zile în cazul ciclului 1 și primele 2 zile ale ciclurilor următoare

- La pacienții cu antecedente/prezența unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu

- Pentru toate ciclurile subsecvente la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare

- Doze și mod de administrare:

- LLA cu precursor de celula B, refractara sau recidivata, cu cromozom Philadelphia negativ

-- Pacienții pot primi 2 cicluri de tratament

-- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă

-- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)

-- Pacienții care au obținut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

--- RC (remisiune completă): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc și neutrofile > 1.000/mmc)

--- RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc și neutrofile > 500/mmc)

-- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrarea timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

-- Doza recomandată este în funcție de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1-7	Zilele 8-28	Zilele 29-42	Zilele 1-28	Zilele 29-42

Mai mare de sau egală cu 45 kg (doza fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mica de 45 kg (doza bazata pe SC)	5 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)		15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	

- LLA cu precursor de celula B, cu MRD pozitivă

-- MRD cunoscabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10⁻⁴. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite

-- Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

-- Un singur ciclu de tratament consta din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă

-- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)

-- Majoritatea pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

-- Doza recomandată este în funcție de greutatea pacientului:

Ciclu(ri) de tratament	
Inducție Ciclu 1	
Zilele 1-28	Zilele 29-42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2-4	
Zilele 1-28	Zilele 29-42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

-- Premedicație și medicație adjuvantă:

--- La adulți LLA cu precursor de celula B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 ora înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic

--- La copii și adolescenți: 10 mg/m² dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclu 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m² dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclu 1, ziua 1).

--- La adulți cu LLA cu precursor de celula B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO

--- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic

--- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

-- Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masa tumorală mare (blasti leucemici > = 50 în măduva osoasă sau > = 15.000/mm³ în sângele periferic):

--- Dexametazonă (a nu se depăși 24 mg/zi)

-- Ajustarea dozelor

--- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liza tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.

--- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului

--- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou

--- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*	Recomandare pentru pacienți cu	Recomandare pentru pacienți cu
------------	-------	--------------------------------	--------------------------------

		greutatea > = 45 kg	greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Pentru reinițiere, se administrează premedicație cu 24 mg dexamentazonă; apoi se reduce treptat dexamentazonă în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m ² /zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi. Se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor), apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

***Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.**

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

-- Mod de administrare:

--- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.

--- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP

--- Blinatumomab se administrează sub forma de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non- pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

--- Doza terapeutică la adulți de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m²/zi sau 15 mcg/m²/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 250 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

---- 10 ml/ora pentru durata de 24 ore

---- 5 ml/ora pentru o durata de 48 ore

---- 3,3 ml/ora pentru o durata de 72 ore

---- 2,5 ml/ora pentru o durata de 96 ore

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Siguranța și eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu exista date pentru copii < 7 luni.

- Evenimente neurologice

-- au fost observate după inițierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.

- timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariție la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului și monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariției unor semne sau simptome neurologice
- Infecții.
- La pacienții cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenta mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 .
- Monitorizarea atentă și tratament prompt
- Sindromul de eliberare de citokine
- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febra, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile
- Monitorizare atentă
- Reacțiile de perfuzie
- În general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei
- Unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare
- Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament
- Sindromul de liza tumorală
- Poate fi amenințător de viață
- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie
- Imunizări
- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
- Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.

- Inițierea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competența în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică

- Continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competența în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 246 modificat de punctul 14. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL nr. 247: DCI: RAMUCIRUMABUM

SECȚIUNEA I: Indicații:

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

SECȚIUNEA II: Stadializarea afecțiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic

SECȚIUNEA III: Criterii de includere:

- Pacienți cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de jonctiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platina și/sau fluoropirimidină
- vârsta >18 ani

SECȚIUNEA IV: Tratament și mod de administrare

SUBSECȚIUNEA I: A. Tratament de linia a II a în combinație cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile.

Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției hepatice.

SUBSECȚIUNEA II: B. Tratament de linia a II a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Se recomandă premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și dexametazonă.

SECȚIUNEA V: Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SECȚIUNEA VI: Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

SECȚIUNEA VII: Modificarea dozelor:

- Reacții asociate administrării în perfuzie: în cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
- Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA
- Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este > = 2+ la testul cu bandetă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este > = 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria > = 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza inițială de RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:

- proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- în cazul în care nu se poate obține controlul hipertensiunii arteriale semnificative din punct de vedere clinic prin tratament antihipertensiv
- la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
- la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
- în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
- dacă apar fistule spontane
- dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4

- progresia bolii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori: medici în specialitatea în Oncologie Medicală

CAPITOLUL 248: DCI DARATUMUMABUM (L01XC24)

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

- În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- Indicată în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

SECȚIUNEA III: CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți

- sarcina și alăptarea.

- infecția activă VHB necontrolată adecvat

SECȚIUNEA IV: TRATAMENT

SUBSECȚIUNEA 0:

Tratamentul trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Înainte de inițierea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB.

La pacienții cu serologie pozitivă pentru VHB, trebuie monitorizate semnele clinice și de laborator ale reactivării VHB pe durata tratamentului cu Daratumumab și timp de minim șase luni după încheierea tratamentului.

La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecționist.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

SUBSECȚIUNEA I: A. Doza recomandată este de 16 mg/kg greutate corporală

SUBSECȚIUNEA II: B. Schema de administrare:

I. Mielom multiplu recent diagnosticat.

A) Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem:

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54 ^a	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^aPrima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7

^bPrima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

II. Mielom multiplu recidivant/refractar.

A) Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^aPrima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

^bPrima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

B) Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 ^a	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^aPrima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10

^bPrima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

III. Rate de perfuzare

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare inițială (prima oră)	Creșteri ale ratei de perfuzare ^a	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SAPTAMANA 1				
Opțiunea 1 (perfuzie în doza unică = 16mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opțiunea 2 (perfuzie în doza divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMANA 2 (16mg/kg) ^b	500 ml	50 ml/ oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg) ^c	500 ml	100 ml/ oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

^aCreșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).

^bSe va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP > = Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

^cSe va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP > = Grad 1 la o rată de perfuzare finală > = 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie.

IV. Premedicație și medicație adjuvantă:**a) Medicație administrată înaintea perfuziei.**

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie de daratumumab:

- Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)
- Monoterapie:

Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie, doza de corticosteroid poate fi redusă (metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos).

- Tratament asociat:

- **Dexametazonă 20 mg**, administrată înainte de fiecare perfuzie cu daratumumab. Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).

- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b) Medicație administrată după perfuzie.

Medicația administrată după perfuzie are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie și se administrează astfel:

- Monoterapie:

În prima și a doua zi după toate perfuziile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

- Tratament asociat:

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu daratumumab

Totuși, dacă în prima zi după perfuzia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

- la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c) Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

V. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

VI. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

SECȚIUNEA V: ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.

- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.

- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:

- înainte de perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.

- în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.

- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:

- **Grad 1-2 (ușoare până la moderate):** După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.

- **Gradul 3 (severe):** După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele

adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

- Gradul 4 (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecție.

C. Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.

Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina.

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

G. Alăptarea.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

SECȚIUNEA VI: REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: neuropatie senzorială periferică; cefalee
- Tulburări cardiace: fibrilație atrială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături
- Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv: spasme musculare
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- Reacții legate de perfuzie

SECȚIUNEA VII: CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

PC=plasmocite; MO=măduva osoasă; CR=răspuns complet; VGPR=răspuns parțial foarte bun; PR=răspuns parțial; ASO-PCR=reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC=lanțuri ușoare libere.

SECȚIUNEA VIII: PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 248 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 249 abrogat de punctul 16. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

CAPITOLUL 250: DCI: PALBOCICLIB, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 253 cod (L01XE33)

I. Indicații

- Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice* (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;

- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;

- vârsta peste 18 ani;

- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;

- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

- Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

- Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de

tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile;
- dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

(la data 24-iul-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 250 modificat de punctul 5. din anexa 1 din [Ordinul 1127/2019](#))

CAPITOLUL 251: DCI PANOBINOSTATUM (L01XX42)

I. INDICAȚIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu borteomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând borteomib și o substanță imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

(1) Doze și mod de administrare

a) Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

b) Doze recomandate:

- Panobinostat
- doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
- pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
- la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
- durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).
- Borteomib
- doza recomandată de borteomib este de 1,3 mg/m², administrată injectabil
- Dexametazona
- doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

Panobinostat este administrat în combinație cu borteomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea borteomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinație cu borteomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele						Săptămâna 2 Zilele						Săptămâna 3					
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Perioadă de pauză					
Borteomib	1			4			8			11			Perioadă de pauză					

Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12		Perioadă de pauză
--------------	---	---	--	---	---	--	--	---	---	--	----	----	--	-------------------

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durată de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele						Săptămâna 2 Zilele						Săptămâna 3	
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Perioadă de pauză	
Bortezomib	1						8						Perioadă de pauză	
Dexametazonă	1	2					8	9					Perioadă de pauză	

- Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.

- Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durată de 3 săptămâni).

- Trombocitopenie

- Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).

- Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).

- La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la $> 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $> 50 \times 10^9/l$.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.

- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.

- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($> = 50 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($> = 50 \times 10^9/l$)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută

- Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.

- Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.

- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).

- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la $<$ gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la $<$ gradul 1

Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână
	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	

- Neutropenie

- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).

- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G- CSF).

- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenie gradul 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)	Se omite doza	Se reia doză la aceeași	Se omite doza	Se reia la aceeași doză
Neutropenie gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau neutropenie febrilă ($< 1,0 \times 10^9/l$ și febră $\geq 38,5^\circ C$)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză

- Insuficiența hepatică

- Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.

- Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.

- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezomib
Ușoară	$\leq 1,0 \times LNS$	$> LNS$	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	$> 1,0 \times LNS$ și $\leq 1,5 \times LNS$	Oricare		
Moderată	$> 1,5 \times LNS$ și $\leq 3,0 \times LNS$	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m ² în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 g/m ² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m ² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică;
AST = aspartat aminotransferază
LNS = limita normală superioară
(*) Pe baza clasificării NCI - CTEP

- **Prelungirea intervalului QTc**
- **În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.**
- **În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:**
- **Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.**
- **Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.**
- **Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.**
- **Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.**
- **Alte reacții adverse la medicament.**
- **Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:**
- **recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.**
- **recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.**
- **Vârstnici**
- **La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:**
- **Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.**
- **Tratamentul cu borteomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m² o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și**
- **Tratamentul cu dexametazona la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.**
- **Inhibitori potenți ai CYP3A4**
- **La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.**
- **Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.**
- **La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.**
- **Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.**
- **Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic**
- c) **Monitorizarea tratamentului**
- **Hemoleucogramă**
- **Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie > = 100 x 10⁹/l, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) > = 1,0 x 10⁹/l.**
- **Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție**

cu borteomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.

- Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.

- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $150 \times 10^9/l$.

- EKG

- Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.

- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.

- Electroliți

- Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.

- Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.

- Teste ale funcției hepatice

- Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.

- Teste ale funcției tiroidei

- Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + borteomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.

- Vârstnici

- Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

(1) Hemoragia

- Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.

- Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.

(2) Infecție

- La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:

- infecții bacteriene: pneumonie,

- infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,

- infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.

- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.

- Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.

- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.

- Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.

(3) Femei aflate la vârstă fertilă

- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.

- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o

metodă contraceptivă de tip barieră.

(4) Sarcina

- Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.

- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.

- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis

- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie

- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee

- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie

- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie

- Tulburări psihice: insomnie

- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

(la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 251 modificat de punctul 17. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 252: DCI VENETOCLAX (L01XX52)

I. INDICAȚIE:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

(1) Pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) - în monoterapie

a) în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

b) în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

(2) Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare

- Sarcina și alăptarea.

- Insuficiența hepatică severă

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

(1) Doza recomandată:

a) Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg

2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

b) Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclu 1 Ziua 1 pentru rituximab

c) Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

(1¹) Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficacității.

- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.

- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.

- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

(2) Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.

-Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:

- Încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) $\geq 25 \times 10^9/l$] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.

- funcția renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului

- Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

(2¹) Măsur:

- Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)

- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.

- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.

- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.

- Analize de laborator.

a.Înainte de administrarea dozei:

- efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.

- testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

b. După administrarea dozei:

- pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.
- dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.
- nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.
- același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.
- Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

(3) Ajustarea dozelor:**a) Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.**

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.
- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).
- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală

b) Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:
- oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,
- neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau
- a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.
- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.
- La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.

c) Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice
- Perioada de inițiere și de ajustare a dozei
- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în

considerare utilizarea de alternative terapeutice.

- În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.
- Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei.
- Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
- Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

(4) Omiterea unei doze.

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

(5) Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient în monoterapie sau 24 luni în combinație cu rituximab.

V. REACȚII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

VI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

(1) Insuficiența renală

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr ≥ 30 ml/min și < 90 ml/min).
- La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.

(2) Insuficiența hepatică

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

(3) Neutropenie.

- La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

(4) Imunizare.

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când

nu sunt refăcute celulele B.

(5) Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei.

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

(6) Sarcina și alăptarea.

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

(7) Fertilitate.

- Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 252 modificat de punctul 18. din anexa 1 din Ordinul 1801/2019)

CAPITOLUL 253: DCI IPILIMUMAB

Indicație: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

SECȚIUNEA I: Indicații:

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

SECȚIUNEA II: Criterii de includere

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boala, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic

- Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)

- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)

- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Pacienta însărcinată sau care alăptează

- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.

- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto - imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru ipilimumab* (*vezi observația de mai jos)

- Boala interstițială pulmonară simptomatică* (*vezi observația de mai jos)

- Insuficiența hepatică severă* (*vezi observația de mai jos)

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezenta, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)* (*vezi observația de mai jos)

- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)* (*vezi observația de mai jos)

* Observație: pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul

specific, insuficiență hepatică severă.

Ipilimumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

SECȚIUNEA IV: Tratament

1. Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boala
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

2. Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

- doza recomandată este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducție recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reținerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

Doza necesară de metilprednisolon, administrat intravenos, este de 1-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonită interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatită, etc.

Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului:

Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuată la intervale de 8-16 săptămâni, în funcție de decizia medicului curant.

Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

SECȚIUNEA VI: Criterii de întrerupere a tratamentului

Evoluția bolii pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boala existente)

Tratamentul cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

Decizia medicului sau a pacientului

SECȚIUNEA VII: Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

CAPITOLUL 254: DCI: Nusinersenum

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul cromozomului 5q din gena SMN1. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

SECȚIUNEA II: INDICAȚII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

SECȚIUNEA III: CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în tratarea pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii

SUBSECȚIUNEA I: A. Pacienți cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătățirea funcției motorii și/sau menținerea funcției motorii precum și ameliorarea funcției respiratorii care implică o îmbunătățire funcțională relevantă (evitarea necesității ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și calității vieții copilului.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existența a cel puțin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienți cu AMS tip I b sau Ic.

SUBSECȚIUNEA II: B. Pacienți cu AMS Tip II și Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcției motorii și respiratorii care implică îmbunătățirea calității vieții pacienților.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleție homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existența a cel puțin 2 copii a genei SMN2;
- pacienți simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor = < 54 puncte la măsurarea funcției motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Funcțional Motor Scale - Expanded (HFMSE).

Notă: Se consideră că pacienții cu un scor HFMSE al funcției motorii peste 54 puncte nu necesită tratament și vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situația în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

SECȚIUNEA V: CRITERII DE EXCLUDERE

SUBSECȚIUNEA I: A. Pacienți cu AMS Tip I

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți fără confirmare genetică a bolii AMS
- pacienți cu mai puțin de 2 copii SMN2
- pacienți cu AMS tip 0
- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele > 21 zile, în absența unui episod acut reversibil sau traheostomiei) care nu este

urmarea unui episod acut;

- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante);

- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui shunt ventriculo- peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

SUBSECȚIUNEA II: B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilație continuă în ultimele > 21 zile, în absența unui episod acut reversibil sau traheostomiei) care nu este urmarea unui episod acut;

- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante;

- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui shunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scala funcțională Evenimente Klassifikation versiunea 2(EK2) care nu au beneficiu clinic și nu ar putea fi stabiliți cu ajutorul tratamentului (pacienți cu activitate funcțională minimă care necesită asistență pentru toate activitățile vieții cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic relevant și nu se consideră că ar putea fi stabiliți cu ajutorul tratamentului.

SECȚIUNEA VI: TRATAMENT

a. Doze și algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluție injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 120 de zile.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluție injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

b¹. Măsurile speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcție de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienții cu vârsta mai mică și la pacienții cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule + \- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea și administrarea nusinersen conform instrucțiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienții tratați cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declarației de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie)⁷.

SECȚIUNEA VII: CRITERII DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE

SUBSECȚIUNEA I: A. Pacienți cu AMS Tip I

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fisa Inițială și Fisa de follow-up.

1. Date generale:

- pacient simptomatic/asimptomatic
- data apariției simptomelor
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC)

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilație asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non - invaziv
- ventilație mecanică: Da/Nu

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a) Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu);

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2⁹ - Anexa 2

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) - Anexa 3

b) Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c) Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

SUBSECȚIUNEA II: B. Pacienți cu AMS tip II sau III

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienții vor fi monitorizați pe Fisa Inițială și Fisa de follow-up.

1. Date generale:

- data diagnosticului
- data apariției simptomelor
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC)

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- terapie fizică: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter invaziv/non - invaziv
- ventilație mecanică: DA/NU

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a) Evaluarea funcției musculare:

- deplasarea DA/NU cu orteză DA/NU
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

Secțiunea 2

- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

- numărul de puncte obținute la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb Module

- Test (RULM), versiunea revizuită.

b) Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

- spirometria (> 4 ani): FVC și FEV1

c) Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori)

- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

SECȚIUNEA VIII: CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

SUBSECȚIUNEA I: A. Pacienți cu AMS Tip I

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1. Înainte de administrarea celei de a VI^a doze (doza de la 10 luni de la inițierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situațiile următoare:

a) apare o scădere a funcției motorii (măsurată cu Scala Hammersmith - HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către profesioniști în sănătate cu experiență în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuți).

b) nu s-a înregistrat nici o modificare a funcției motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secțiunea 2). La acești se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătățire a scorului pe Scala HINE secțiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI^a doze) se va decide oprirea tratamentului;

Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutățire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul și se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcției motorii față de evaluarea anterioară.

2. Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

3. Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;

4. Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.

SUBSECȚIUNEA II: B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1. Nu se produce o îmbunătățire de cel puțin > = 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare

suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu >2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

2. După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazai anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcție de rezultatele obținute după încă o nouă administrare și o nouă evaluare la 4 luni.

3. După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare parțială față de nivelul bazai anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4. După 2 ani de la inițierea tratamentului nu se obține niciun progres funcțional. În cazul în care apare o înrăutățire semnificativă a situației motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;

5. În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (>16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

6. Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

7. Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;

8. Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.

SECȚIUNEA IX: PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialitățile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea punțiilor lombare.

CAPITOLUL 255: DCI MECASERMIN

SECȚIUNEA I: INTRODUCERE

Creșterea liniară postnatală la copii este influențată de o serie de factori de mediu și genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creștere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol și de factor de creștere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreției IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) și proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS și IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producție inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreții suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creșterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creștere (GHR) și poarta denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic și molecular sunt descrise și alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutații ale genei IGF-1.

Indicație tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2-18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SECȚIUNEA II: SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

Promovarea pe termen lung a unei creșteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiții de siguranță terapeutică.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil.

SECȚIUNEA III: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex, cu vârsta osoasă întârziată față de vârsta cronologica, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriția, afecțiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum și orice alte cauze de faliment al creșterii și care se încadrează în una din următoarele situații*:

- Pacienții cu tabloul clinic și genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutațiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în șă") sau cei cu alte mutații documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH. La aceștia valori bazate crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 și/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă și sex) permit începerea tratamentului. Aceste doze hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard și cu precizarea intervalului de confidență.

- În absența trăsăturilor clasice de nanism Laron și/sau a mutațiilor identificate pentru DPSIGF investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml, copilul trebuie să aibă cel puțin un test pentru aprecierea secreției GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârsta și sex este înalt sugestivă pentru rezistența la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF1 (punctul următor); o valoare a GH bazal \geq 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreției de GH;

- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kgcorp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi și în ziua 5. O creștere a IGF 1 față de valoarea bazată cu mai puțin de 15 ng/ml și/sau a IGFBP3 cu mai puțin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

*este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutațiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea și păstrarea probelor de ADN înainte de inițierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu Mecasermin (* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a) criterii antropometrice* (greutate, înălțime, talie în poziție șezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc)*

*standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Mărginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

b) radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă;**

aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

c) dozare IGF I*(prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidență)

d) dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1).**

e) biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionica, fosfatemie, explorarea funcției tiroidiene*

f) fund de ochi*

g) examen cardiologie cu ecografie cardiacă**

h) opțional DXA - întregul corp **

i) opțional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar **

j) opțional, în cazuri selecționate, și în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labilă (ALS), GHBP (proteina de legare GH).

k) se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic,

boli organice: cardiace, renale, hepatice**

SECȚIUNEA IV: SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIȚIERE 7 MONITORIZARE)

Terapia cu Mecasermin trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creșterii la copii.

Contraindicațiile inițierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanța activă și prezența sau suspiciunea de neoplazii active.

Inițierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potențial de hipoglicemie.

Doza de inițiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20-30 de minute după o masă sau gustare - doza se menține cel puțin o săptămână și se va crește treptat, doar în lipsa reacțiilor adverse, cu 40 ug/kgcorp de două ori pe zi la fiecare 1-2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menținere, de 120 ug/kgcorp de două ori pe zi. După fiecare creștere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineața și seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susținut și intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.

Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3-4 luni și vor include

- evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigaliene,
- consiliere dietetică.
- evaluarea aderenței la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
- monitorizarea apariției celor mai frecvente reacții adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetații adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacții alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.

Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.

Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianță), examen cardiologie cu ecografie cardiacă și radiografie de mână pentru vârstă osoasă.

Opțional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) și audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă și polisomnografie și pulsoximetrie.

SECȚIUNEA V: CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia de promovare a creșterii la copil (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj) numit evaluator.

Criterii de apreciere a eficienței terapiei: în cursul primului an de tratament creșterea vitezei de creștere cu cel puțin 30% față de viteza de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creștere

În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statură! (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere

Rezultatul reevaluării poate fi:

- ajustarea dozei zilnice,
 - oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:
- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
 - Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
 - Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
 - Complianță inadecvată sau
 - Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi și pediatri. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

CAPITOLUL 256: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 259 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM

I. Indicație:

Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de:

În combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

a) Dulaglutid în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

2. Tripla terapie:

a) Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

b) Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare

Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârstă > 75 de ani, doza de 0.75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin.

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.

Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârstă > 75 de ani este foarte limitată iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 și > 15 ml/minut/1,73 m²). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale

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

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienților cu insuficiență renală deoarece aceste evenimente (greață, vărsături, și/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcției renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezenţa pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne şi simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezenţa acesteia.

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienţii trataţi cu dulaglutid în combinaţie cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 256 modificat de punctul 15. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 257: Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Dublă terapie:

EMPAGLIFLOZINUM administrat în dublă terapie cu metformin la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste cu diabet zaharat tip 2 necontrolaţi sub terapia anterioară doar cu metformin, dietă şi exerciţiul fizic.

II. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în terapie asociată cu metformin. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Precauţii

(1) Generale

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Cetoacidoză diabetică. Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital şi cazuri letale la pacienţi trataţi cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecţiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaşte dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariţie în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariţiei unor simptome nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăţi de respiraţie, confuzie, fatigabilitate neobişnuită sau somnolenţă. Pacienţii trebuie să fie evaluaţi pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienţii unde se suspectează sau este diagnosticată prezenţa CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care sunt spitalizaţi în vederea efectuării unor intervenţii chirurgicale majore sau care au afecţiuni acute

severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispune la cetoacidoză. Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.

(2) Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

1. Insuficiență renală *

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥ 60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFG < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile eRFG scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale eRFG aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m² sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia.

2. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți

3. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârstă de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârstă de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

4. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

*Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor

produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 257 modificat de punctul 16. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 258: DCI: ELIGLUSTAT

SUBCAPITOLUL I: _

Indicații: tratamentul de lungă durată la pacienții adulți (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

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

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a beta glucocerebrozidazei $< 15\text{-}20\%$ din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei beta glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

SUBCAPITOLUL II: _

SECȚIUNEA I: A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

SUBSECȚIUNEA I: _

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglустat pacienții adulți (≥ 18 ani) cu diagnostic documentat (specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

SUBSECȚIUNEA II: _

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

(A¹) Pentru pacienții care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b) Trombocite $< 60.000/\text{mmc}$ sau
 - c) Neutropenie $< 500/\text{mmc}$ sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

(A²) Pentru pacienții care au primit anterior tratament specific de substituție enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă
2. Citopenie:
 - a) Hb: normal sau scăzută $< 10\text{g/dl}$ (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
 - c) Neutropenie ($< 500/\text{mmc}$): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecție (absentă sau prezentă)
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

SUBSECȚIUNEA III: Inițierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de inițierea tratamentului cu eliglустat, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglустat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

SECȚIUNEA II: B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

SUBSECȚIUNEA I: Doze

La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglустat, administrată de două ori pe zi.

La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg

eliglустat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

SUBSECȚIUNEA II: Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.

Pacienți care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situații determină concentrații plasmatiche semnificativ crescute de eliglустat.

SUBSECȚIUNEA III: Atenționări speciale:

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) și metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglустat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

2. Pacienți cu insuficiență hepatică. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

3. Pacienți cu insuficiență renală. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4. Pacienți vârstnici (≥ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță ale pacienților vârstnici și ale pacienților tineri.

5. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglустat la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglустatul poate provoca prelungirea ușoară a intervalelor pe ECG la concentrații plasmatiche semnificativ crescute, utilizarea eliglустat trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit și în asocieri cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina și alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglустat în cursul sarcinii și al alăptării.

SECȚIUNEA III: C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENȚII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiți pacienți netratați anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puțin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La acești pacienți, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienții cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituție enzimatică la eliglустat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcție de toți parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituție enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacții adverse - Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacție adversă la eliglустat este diareea. Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

SECȚIUNEA IV: D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, necesitatea utilizării unor medicații concomitente contraindicate

Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetica Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.

CAPITOLUL 259: DCI: BENDAMUSTINUM

SECȚIUNEA I: DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

SECȚIUNEA II: CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienții cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.

SECȚIUNEA III: CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie >3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la < 3000/miu l sau, respectiv, la < 75000/miu l)
- Intervenții chirurgicale majore cu mai puțin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecții, în special cele care implică leucopenie
- Vaccinare împotriva febrei galbene

SECȚIUNEA IV: TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

1. Doze

- Administrare în monoterapie -100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni

2. Mod de administrare

- perfuzie intravenoasă cu durată de 30 - 60 minute
- reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

3. Ajustarea dozelor

3¹. Toxicitate hematologică

- Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/ miu l sau, respectiv, la < 75000/miu l; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/miu l, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/miu l.
- Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite și trombocite este atinsă după 14-20 zile, cu regenerare după 3-5 săptămâni,
- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

3². Toxicitate non-hematologică

- Reducerea dozei trebuie făcută în funcție de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
- În caz de toxicitate grad 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
- În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
- insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
- insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/minut
- Pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

SECȚIUNEA V: ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

1. Mielosupresie.

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal.
- Înainte începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/miu l și/sau trombocite > 100000/ miu l.

2. Infecții.

- Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt

mai predispusi la infecții, unele grave și chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VZV) și citomegalovirusul (CMV)]

- Pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a tratamentului pentru semne și simptome respiratorii și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția semnelor de infecție (febră sau simptome respiratorii, etc.).

3. Reactivarea hepatitei B.

- Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal,

- Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului;

- Pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultați de specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B.

- Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea acestuia.

4. Reacții cutanate

- Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, reacții toxice cutanate și exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.

- Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.

- Reacțiile cutanate pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat,

- Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.

- În cazul reacțiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

5. Pacienți cu tulburări cardiace.

- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentrația potasiului seric; când valoarea $K^+ < 3,5$ mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu și trebuie efectuată ECG.

6. Sindromul de liză tumorală (SLT).

- Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces.

- Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza).

- Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.

7. Anafilaxie.

- În general, simptomele sunt ușoare (febră, frisoane, prurit și erupții cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacții anafilactice și anafilactice severe,

- Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive ale reacțiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.

- La pacienții care au prezentat anterior reacții adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacțiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.

- Pacienții care au prezentat reacții de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retratați.

8. Contracepție.

- Clorhidratul de bendamustină este teratogen și mutagen.

- Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.

- Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament. Aceștia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potențialului de apariție a infertilității ireversibile.

9. Interacțiuni medicamentoase

- Administrarea în asocieră cu medicamente mielosupresoare poate potența efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei și/sau al medicamentelor administrate concomitent.

- Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce

statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția medulară.

- Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, și crește riscul de infecție, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.
- Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potențial de interacțiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidină.

10. Sarcina.

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar; în această situație sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizate cu atenție,
- Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

11. Fertilitatea.

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu bendamustină.
- Bărbații care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilității apariției infertilității ireversibile, înainte de inițierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

12. Alăptarea.

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării,
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

SECȚIUNEA VI: REACȚII ADVERSE

- Cele mai frecvente reacții adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
- reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacții de toxicitate dermatologică (reacții alergice),
- simptome constituționale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greață, vărsături).

SECȚIUNEA VII: MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

1. Înaintea începerii tratamentului:

- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, CICr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

2. Pe parcursul tratamentului:

- examen clinic:
- semne și simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:
- febră
- sindrom hemoragie
- semne și simptome respiratorii
- erupții cutanate,
- grețuri, vărsături
- icter, etc
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice - periodic la indicația medicului
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, CICr)
- potasiu seric
- ex. imagistice - la indicația medicului
- ECG - la indicația medicului

SECȚIUNEA VIII: CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficiența tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):
- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

SECȚIUNEA IX: PRESCRIPTORI

- Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală (după caz).

▶ (la data 11-iul-2018 anexa 1, partea 2, capitolul 245 completat de punctul 9. din anexa 1 din Ordinul 873/2018)

CAPITOLUL 260: DCI: BELIMUMABUM (protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 263 cod (L04AA26))

(1) Indicații terapeutice

Tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.

(2) Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;
2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare SLICC;
3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI ≥ 10 , calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înainte deciziei privind indicația de belimumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii:
 - hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicația de belimumab);
 - azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
 - micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
 - ciclosporina A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
 - metotrexat 15-20 mg/săptămână;
 - leflunomida 10-20 mg/zi;
 - ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).
4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 10 mg/zi echivalent prednison).
5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):
 - anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
 - anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
 - anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).
7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

(3) Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul cu belimumab

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie $> 1,5$ g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).
2. LES cu afectare neurologică severă curentă.
3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
5. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese,

tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

7. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergii la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina și alăptarea.

10. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.

11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.

12. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

13. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;

14. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.

15. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

16. pierderea calității de asigurat.

(4) Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

a) Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

b) Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte față de inițiere.

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puțin 50% față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.

3. reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA) cu cel puțin o unitate față de inițiere.

4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

c) Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul cu belimumab.

(5) Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

(6) Administrarea tratamentului cu belimumab

Tratamentul cu belimumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie sau medicină internă, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat

al reacției.

(7) Prescrierea tratamentului cu belimumab

1. Medicul de specialitate (reumatologie, care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

2. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile SLICC (2012);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

3. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fișă, acesta semnând și datând personal.

4. Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab.

5. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

CAPITOLUL 261: DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- sindroame de imunodeficiență primară:
- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiență severă combinată
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice

2. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiență severă combinată
- deficite de subclasă IgG cu infecții recurente
- deficite anticorpice specifice

3. SELECȚIA PACIENȚILOR

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficiență primară care necesită substituție cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
- au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient/ părintele sau tutorele legal al pacientului și numai după ce pacientul/ îngrijitorul pacientului a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC). Pentru aceasta, pacientul/ îngrijitorul trebuie:

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insereze acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)
- Să înțeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul

Contraindicații ale administrării IgSC

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea de imunoglobulină
 - Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
 - Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
 - Afectarea capacității de a înțelege
 - Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută
- Încetarea administrării IgSC**
- la cererea pacientului/ tutorelui legal
 - pacient necompliant
 - evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC
 - reacții severe la locul de administrare
 - unul sau mai multe criterii menționate la contraindicații ale administrării IgSC

4. TRATAMENT:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Administrarea subcutanată se inițiază în spital după ce pacientul/ îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul/ îngrijitorul și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

Scheme de administrare

Doza va fi individualizată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

A.Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC să se inițieze după atingerea nivelului seric optim de Ig. Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă. Doza lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru și se va administra săptămânal. Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatice mai constante.

B.Dacă pacientul este nou-diagnosticat și optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:

- se administrează o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatice și de frecvența infecțiilor.

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare și creșterii în greutate a gravidei.

Mod de administrare:

- Calea subcutanată:
- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare
- doza poate fi administrată în mai multe locuri.
- viteza inițială de perfuzare este de 10 ml/oră/ pompă de perfuzare.
- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/ pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.
- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu strictețe.
- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm în cazul adulților.

- Calea intramusculară:
- Se utilizează în cazuri excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;
- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig
- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat

Monitorizarea în cursul administrării în spital

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

Locul de administrare a IgSC

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, la distanță de

cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

251658240

Modalitatea de administrare a IgSC

Administrarea IgSC se va face în conformitate cu autorizația de punere pe piață pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se refera la doza uzuala, viteza inițială de infuzie/pompa, ritmul de creștere a vitezei de infuzie, doza maxima administrata, volumul maxim/loc de injectare și atenționările special pentru pacienții cu anumite restricții. IgSC nu se vor injecta intravenos.

Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați alergia la leucoplast - utilizați leucoplast hipoalergenic - Evaluați diametrul acului - alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat - Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic - Evaluați locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular - Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere - Schimbați locul de infuzie - Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați acul - asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat - Evaluați locul de inserție - dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul - Evaluați lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului - Evaluați volumul de infuzie- reduceți volumul per site - Evaluați viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal - Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic - Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	<ul style="list-style-type: none"> - Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei - Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri - Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acestea să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

5. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

6. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
- Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
- După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
- În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.
- Interferența cu testele serologice.
- După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și

testului Coombs).

Copii și adolescenți

Nu există atenționări sau precauții specifice sau suplimentare pentru copii și adolescenți.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

7. REACȚII ADVERSE:

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,

- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau

- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

- pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare

- toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

|_| Reacțiile de hipersensibilitate:

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

|_| Tromboembolism.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacție	Acțiune 1	Acțiune 2
---------	-----------	-----------

Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	Oprește infuzia pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	Oprește infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așează-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

8. PRESCRIPTORI:

- **Medici specialiști din unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Boli Rare pentru sindroame de imunodeficiență primară**

▶ (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 261 modificat de punctul 42. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 262: DCI: COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**SECȚIUNEA I: Indicație:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Doze și mod de administrare

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40)**, respectiv stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60)**. Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului).

- **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml** stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5-20 mui g lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40)**).

- **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 33 micrograme/ml** stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10-20 mui g lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60)**).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza inițială

Tratamentul cu insulină bazală sau cu medicamente antidiabetice orale, altele decât metformina, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**.

Doza inițială de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)** se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, pentru a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 mui g:

	Tratanient anterior		
	Tratament antidiabetic oral	Insulină glargin (100	Insulină glargin (100

		(pacienți ncrutați cu insulină)	unități/ml)** > = 20 și < 30 unități	unități/ml)** > = 30 și < = 60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 miu g)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 miu g)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 miu g)*

*** unități insulina glargin (100 unități/ml)/ miu g lixisenatidă**

**** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:**

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 miu g lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus.

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare. Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

- Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60).

- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

- Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei și a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenționări speciale:

1. Vârstnici (cu vârsta > = 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta > 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE

GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

SECȚIUNEA III: Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

SECȚIUNEA IV: Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

SECȚIUNEA V: Precauții

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

4. Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. Medicamente administrate concomitent~.

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă și inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Reacții adverse

a.Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b.Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c.Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpul anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

d.Reacții la nivelul locului de injectare.- Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinații (insuline glargine + lixisenatidum)

SECȚIUNEA VII: Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori:

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

► (la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 262 modificat de punctul 43. din anexa 1 din Ordinul 854/2019)

CAPITOLUL 263: DCI CABAZITAXELUM protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 266 cod (L01CD04)

I. Indicație

JEVTANA este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel.

II. Criterii de includere

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistența la 'castrare' sau hormonorezistență
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbitat 80 sau la oricare dintre excipienți.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³.
3. Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

1. Utilizarea JEVTANA trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul.

2. Premedicație

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului JEVTANA, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și
- antagonist H₂ (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicațiile, cum este insuficiența renală.

3. Doze

Doza recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m² administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

4. Ajustarea dozelor - conform informațiilor din RCP.

5. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic.

6. Riscul de neutropenie:

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât și la 6-8 zile după administrarea acestuia.

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta >65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienți

1. Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței. trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m².

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și < = 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m².

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > = 3 x LSVN).

2. Pacienți cu insuficiență renală

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min și 1,73 m²) trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

3. Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienți vârstnici.

4. Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

5. Copii și adolescenți

Cabazitaxel nu prezintă indicație relevantă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea cabazitaxel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanță (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 și 6 luni, în funcție de decizia medicului curant

- Biologic: valori hematologice și biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).

- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 și 3 luni, în funcție de decizia medicului curant

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

► (la data 04-feb-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 264 abrogat de punctul 5. din anexa 1 din **Ordinul 138/2020**)

CAPITOLUL 265: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI VANDETANIB IN TRATAMENTUL CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN

SECȚIUNEA I: Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârsta > 5 ani
- c) ECOG 0-2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni masurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
- g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc- beneficiu.

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere:

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină/ alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
- f) Istoric de torsada vârfurilor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicina intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid și Dofetilid.

SECȚIUNEA IV: Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/ definitiv, la latitudinea medicului curant):

- a) Toxicitatea cutanată.
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
- d) Insuficiența cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- e) Alungirea intervalului QT -este dependentă de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleași perioade.

După reducerea dozei de vandetanib datorită alungirii QT, trebuie aplicată aceeași schema de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc > = 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareei, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.

g) Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1-2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.

h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea

acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fara chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 -Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit, etc.).

SECȚIUNEA V:

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

SECȚIUNEA VI: Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași ora din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

Aria suprafeței corporale (m²) Doza inițială (mg)a Creșterea dozei (mg)b

atunci când este bine tolerată, după

- 8 săptămâni de

administrare a dozei

inițiale Scăderea dozei (mg) c

0,7 - < 0,9 100 în fiecare a doua zi 100 zilnic -

0,9 - < 1,2 100 zilnic Schemă pentru 7 zile:

100-200-100-200-100

200-100 100 în fiecare a doua zi

1,2 - < 1,6 Schemă pentru 7 zile:

100-200-100-200-100

200-100 200 zilnic 100 zilnic

> = 1,6 200 zilnic 300 zilnic Schemă pentru 7 zile:

100-200-100-200-100

200-100

a.Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b.Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

c.Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

SECȚIUNEA VII: Monitorizare:

- imagistic -CT/RMN inițial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni

- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni

-TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant

-TSH- la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

SECȚIUNEA VIII: Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competența în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competența în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică."

(la data 13-iun-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 264 completat de punctul 44. din anexa 1 din [Ordinul 854/2019](#))

CAPITOLUL 266: DCI: IDURSULFASE, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 269 cod (A16AB09)

I. Generalități

(1) Definiție

Sindromul Hunter este determinat de deficiența de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan și dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradați în lizozomii diferitelor organe și țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradați conduce la alterarea structurii și funcțiilor țesuturilor și celulelor, rezultând multiple disfuncții de organe și sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice și progresive.

Incidența estimată a sindromului Hunter este de 0,69-1,19 la 100.000 de nou-născuți, este aproape exclusiv la populația masculină, deși au fost raportate cazuri și în rândul populației feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X și până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale acesteia.

(2) Diagnostic

Diagnosticul precoce este esențial pentru creșterea șanselor de îmbunătățire a condiției pacienților cu sindrom Hunter și implică o combinație între diagnosticul clinic, biochimic și molecular.

1. Diagnosticul clinic

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viață. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcție de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde și discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuși diferitelor intervenții chirurgicale înainte de diagnostic și de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viață simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală și inghinală, statură mică, față aspră, macroglosie și hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

- disfuncții respiratorii superioare și creșterea frecvenței infecțiilor respiratorii superioare;
- sindromul de apnee în somn este una din complicațiile destul de comune;
- interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter și este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 și L2 cu apariția cifozei, creșterea diametrului antero-posterior al toracelui și subțierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;
- abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;
- scăderea acuității auditive;
- cardiomiopatie și boală valvulară;
- neurologic:
 - două treimi din pacienți au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia și semnele clinice apar mai târziu cu disfuncții neurologice minime. La această categorie de pacienți dezvoltarea psihică și cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian și hidrocefaliei;
 - în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieții ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienței cardiace.

Prevalența semnelor și simptomatologia clinică a pacienților cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

Organ/Regiune anatomică	Semne/Simptomatologie	Prevalența (%)
Regiunea capului	Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie	95
ORL	Macroglosie	70
	Otită medie	72
	Scăderea auzului	67
	Obstrucție nazală	34
	Creșterea tonsilelor/adenoide	68
Cardiovascular	Murmur cardiac	62
	Boală valvulară	57
Gastro-intestinal	Hernie abdominală	78
	Hepatosplenomegalie	89
Osteoarticular	Redoare articulară cu limitarea funcțională sau contractură	84
	Cifoză/Scolioză	39
Neurologic	Hidrocefalie	17
	Convulsii	18
	Dificultăți la înghițire	27
	Sindrom de canal carpian	25
	Dificultăți de efectuare a manevrelor de finețe	33
	Hiperactivitate	31
	Tulburări cognitive	37
	Tulburări comportamentale	36

2. Diagnosticul biochimic

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuți, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar și calitativă (prin electroforeză și cromatografie) și are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creșterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului și heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienței iduronat-2-sulfatazei.

3. Diagnosticul molecular

Deși nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale genei.

II. Tratament

Tratamentul pacienților cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obținută dintr-o linie de celule umane, și care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

III. Criterii de includere în tratament:

- pacienți de sex masculin, dar și feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deși toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra și la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranță și un raport beneficiu-risc similar cu al pacienților peste 5 ani.

IV. Criterii de excludere din tratament

(1) Contraindicații absolute:

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;
- istoric de reacții anafilactice/anafilactoide.

(2) Contraindicații relative - administrarea se face după stabilizare și control:

- tulburări ale sistemului nervos - cefalee, amețeală, tremor;
- tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;
- tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;
- tulburări respiratorii - dispnee, brohospasm, hipoxie, afecțiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;
- tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;
- tulburări cutanate - erupții cutanate extinse, eritem cutanat extins.

(3) Atenționări speciale

La unii pacienți au fost observate reacții anafilactice care pot pune viața în pericol și după câțiva ani de la inițierea tratamentului. Reacții anafilactice tardive au fost observate și până la 24 de ore de la reacția inițială.

V. Doze

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacții adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienților care au fost tratați timp de mai multe luni în spital și care au o bună toleranță la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

VI. Monitorizarea tratamentului

La pacienții sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

	Evaluare	Recomandare
Istoric medical	Evaluare clinică și evaluarea dezvoltării	Bianual
Examinare fizică	Evaluare clinică, măsurarea greutatei, înălțimii, tensiunii arteriale, circumferința craniului	Bianual
Neurologic	Evaluare cognitivă	Anual
Cardiovascular	Ecocardiogramă, EKG	Anual
Musculoscheletal	Evaluarea osteoarticulară	Anual

VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului

- formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;
- după 6-12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;
- exacerbaria tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;
- declin neurologic progresiv;
- reacții adverse grave legate de administrarea idursulfazei;
- comorbidități amenințătoare de viață;
- sarcină;
- alăptare.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialitățile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.

► (la data 24-iul-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 265 completat de punctul 7. din anexa 1 din [Ordinul 1127/2019](#))

CAPITOLUL 267: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM

SUBCAPITOLUL I: INTRODUCERE

1. I.1. Definiție/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamația necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimotoase, arteriale, capilare și venule și asociate cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 - 96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entități clinico - patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrita necrotică fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație

granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;

- vasculită ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculită ANCA pozitivă limitată renal).

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ținte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene țintă în vasculite PR3-ANCA pozitive și vasculite MPO-ANCA pozitive, ceea ce definește mai bine grupe omogene de pacienți decât elementele clinico-patologice prezentate și lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificați.

Există frecvențe diferite a PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecțiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) și siliciu au fost implicați în pozitivitatea ANCA.

2. I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse secundare medicației utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPA sunt respectiv 2,1 - 14,4, 2,4 - 10,1 și 0,5 - 3,7/milion, prevalența vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 - 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 - 91 %, 45 - 76% și 60 - 97%.

SUBCAPITOLUL II: DIAGNOSTIC/EVALUARE

1. II.1. Diagnostic

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive și că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.

Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice și investigații paraclinice inclusiv de tip imaging evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, tisulară, sinusală) cu identificarea vasculitei vaselor mici sau medii cu sau fără evidențiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă "standardul de aur" în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

2. II.2. Evaluare

Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.

Evaluarea activității bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin activă.

Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.

Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

SUBCAPITOLUL III: TRATAMENT

1. III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecția terapiei fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli, transformându-le din boli potențial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni și recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalența crescută a GPA și a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice și a posibilităților evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducție a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ținta terapiei de inducție" la 3 - 6 - luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

Selecția terapiei imunosupresoare sau biologice de inducție a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienții cu boală amenințătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situația pacienților cu manifestări amenințătoare de viață (insuficiență renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienții fără boală amenințătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 - 3 ani efectuată cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice selecționate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducția remisiunii: astfel, pacienții la care remisiunea s-a obținut cu CF și glucocorticoizi pot fi trecuți pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX).

Ținta terapiei de menținere a remisiunii la 2 - 3 ani este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absența terapiei cu glucocorticoizi și imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficient comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.

- terapia formelor rezistente la CF: deși CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la CF; se definește prin absența scăderii BVAS cu 1 punct sau apariția unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă și mai sigură în această situație.

2. III.2. Locul rituximabului (original și biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafața limfocitelor B, inducând depleția celulelor B implicate în producția de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaționale controlate, RTX este indicat în terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) și poliangiita microscopică (PAM) sever active.

2.1. III.2.1. Criteriile de includere a pacienților cu GPA și PAM în tratamentul cu RTX

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau pAm în terapia biologică cu RTX este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

- 1. vârsta peste 18 ani;
- 2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:

- pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului), cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

- combinație de simptome/semne și teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA și PAM cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienții cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4).

- biopsie tisulară (pulmonară, renală, cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de vasculită a vaselor mici și/sau granuloame perivascularare sau extravascularare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei;

- 3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

- forme sever active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS ≥ 3 .

- asociate cu una dintre următoarele condiții:

- 4. contraindicații/intoleranță la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

- hipersensibilizare la CF;

- deteriorare severă a funcției măduvei osoase în special la pacienții care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;

- cistită și obstrucție a tractului urinar; sau

- 5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3 - 6 luni de tratament cu CF (cu documentație doveditoare).

sau

- 6. tratamentul ulterior cu CF ar depăși doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.

sau

- 7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

- 8. la pacienți cu potențial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

2.2. III.2.2. Screening-ul necesar anterior inițierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

(1) III.2.2.1. Tuberculoza

Înainte de inițierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienți indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT ≥ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

(2) III.2.2.2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze hepatice înainte de inițierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al

medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

2.3. III.2.3. Schema de administrare a rituximabului (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM sever active:

- 375 mg/m² săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.

precedat de

- pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "țintei" terapiei de inducție a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5 - 7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână.

2.4. III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

- Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:

- examen clinic

- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).

- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison < = 10 mg/zi) (remisiune incompletă).

- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI

- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L

- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

2.5. III.2.5. Contraindicații și criterii de excludere a rituximabului din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

1.pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

2.pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

3.pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

4.pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

5.pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

6.hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.

7.sarcina și alăptarea.

8.pacienți cu stări de imunodeficiență severă.

9.administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.

10.afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

11.orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.

12.atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).

13.lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

14.pierderea calității de asigurat.

SUBCAPITOLUL IV: Prescriptori

(1) _

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator, imagistice și histologice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
- tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
- tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
- boală nou diagnosticată
- boală cu recădere
- boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creșterea creatininei cu > 30%)
- boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidități
- medicație
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv) - evaluarea activității bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanț biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

Pentru inițierea terapiei biologice cu RTX se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleași criterii de protocol ca și medicul prescriptor care inițiază și supraveghează tratamentul cu RTX.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată

personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

(2) _

1. Anexa Nr. 1: Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgie/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absența pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficiența cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamație glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere încețoșată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1 + - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance- ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavități - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronșică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficiență respiratorie	

2. Anexa nr. 2: Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomieliță	7. manifestări vasculare periferice - absența pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicație > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate și mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbire (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucție a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică

	- mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreție cronică/cruste - colaps al șei nasului/perforație septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecție - insuficiență mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respirației - afectarea funcției pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficiență gonadală - insuficiență medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

3. Anexa Nr. 3: Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- ☐ Nu am probleme în a mă deplasa
☐ Am unele probleme în a mă deplasa
☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- ☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activități obișnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activități în familie, timp liber)

- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activitățile mele obișnuite

Durere/Stare de disconfort

- ☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Neliniște/Deprimare

- ☐ Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt extrem de neliniștit/ă sau deprimat/ă

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicați pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceți acest lucru cu un X pe scara din dreapta.

4. Anexa nr. 4: Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 267 modificat de punctul 17. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici
2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavități, infiltrate fixe
3. Ulcere orale sau secreții nazale (purulente sau sanghinolente)
4. Inflamație granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereții vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare)

Prezența a 2 - 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% și o specificitate de 92,0%.

CAPITOLUL 268: DCI IXAZOMIB (L01XX50)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.
- sarcină și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

(1) Doze

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1-21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2-7	Ziua 8	Zilele 9-14	Ziua 15	Zilele 16-21	Ziua 22	Zilele 23-28
Ixazomib	x		x		x			
Lenalidomidă	x	x Zilnic	x	x Zilnic	x	x Zilnic		
Dexametazonă	x		x		x		x	

x = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanță de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Eroare! Auto-referință la marcaj în document incorectă., iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

***Doză redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatice moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.**

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Toxicități hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. - Dacă numărul de trombocite scade din nou la $< 30.000/\text{mm}^3$, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

	<ul style="list-style-type: none"> - Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la $< 500/\text{mm}^3$, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Erupție cutanată	
Gradul* 2 sau 3	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. - Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la \leq gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Alte toxicități non-hematologice	
Alte toxicități non-hematologice de gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> - Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. - Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

***În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib
Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer**

(National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliți

V¹. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați RCP aferent acestor medicamente.

(1) Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14-21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile inițiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

(2) Toxicități gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antidiareice și tratament de susținere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3-4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

(3) Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

(4) Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente și, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

(5) Reacții cutanate

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib. Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

(6) Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică și hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

(7) Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib și timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

(8) Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate

manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conștiență modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

V²: REACTII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate gradele, gradul 3 și gradul 4)

Aparate, sisteme și organe/reacție adversă	Reacții adverse (toate gradele)	Reacții adverse de gradul 3	Reacții adverse de gradul 4
Infecții și infestări			
Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată*	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

***Reprezintă o grupare a termenilor preferați**

V³: CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

(Tabelul 4):

Tabelul 4

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux& multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absenta PC clonale, evaluate prin iminohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urina și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau pana la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este

nedeclarabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%.
Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

CAPITOLUL 269: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

SUBCAPITOLUL 1: A. Leucemie Acută Mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asocieră cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/ antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD])

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

(1) _
Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

(2) Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

(3) LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

(4) Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea-pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad < = 1.

	Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $> = 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN $< 1,0 \times 10^9/l$) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstițială (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad $> = 3$ (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

SUBCAPITOLUL 2: B. Mastocitoza sistemică

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)

- (1) _
- Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Diagnosticul mastocitozei sistemice**

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).

Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește 1 criteriu major și 1 criteriu minor, sau 3 criterii minore.

(2) CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".

a) Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și/ sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 microg/l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și/ sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

b) Semne "C":

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile < $1,0 \times 10^9 / l$, hemoglobină < 10 g/dl și/ sau trombocite < $100 \times 10^9 / l$), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare cu semne de malignitate
2. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
3. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism
4. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
5. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoză sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologica asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic

MSA= MS cu cel puțin 1 semn C

LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

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

(1) Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

a) Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant. Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

b) Doze omise

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza următoare la ora programată.

Dacă apar vărsăturile, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară de midostaurin, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

c) Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

d) Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată și nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

e) Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

f) Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea midostaurin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, și nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

(2) Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25-75 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10 g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8 g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei antiemetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100 mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤ 2 în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

a) Neutropenie și infecții

Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului. La pacienții care dezvoltă neutropenie severă inexplicabilă, tratamentul cu midostaurin trebuie întrerupt sau oprit definitiv la pacienții care dezvoltă neutropenie severă recidivantă sau prelungită, care este suspectată a fi asociată cu administrarea

Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului Pacienții

trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.

b) Disfuncție cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică au fost excluși din studiile clinice. În cazul pacienților cu risc, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului). La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție. Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

c) Toxicitate pulmonară

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).

d) Toxicitate embriofetală și alăptare

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră. Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

e) Insuficiență hepatică severă

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, pentru a se identifica apariția toxicității.

f) Insuficiență renală severă

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se identifica apariția toxicității.

g) Interacțiuni

Trebuie luate măsuri de precauție când se prescrie administrarea de midostaurin concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt următoarele și nu numai: antifungice (de exemplu, ketoconazol), anumite antivirale (de exemplu, ritonavir), antibiotice macrolide (de exemplu, claritromicină) și nefazodon, dat fiind că acestea cresc concentrațiile plasmatice ale midostaurin, mai ales când se re(ia) tratamentul cu midostaurin. Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția toxicităților legate de midostaurin.

h) Excipienți

Medicamentul conține hidroxistearat de macrogolglicerol, care poate determina apariția disconfortului stomacal și diareei.

O doză de 100 mg de medicament conține aproximativ 14 vol. % etanol, care corespunde cu 333 mg alcool. Acesta este echivalentul a 8,4 ml de bere sau 3,5 ml de vin. Alcoolul poate fi nociv la pacienții cu probleme legate de consumul de alcool, epilepsie sau probleme hepatice sau în timpul sarcinii sau alăptării.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inacceptabile sau intoleranță.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului - pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.

- RC toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:

- lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat

- triptaza serică < 20 ng/ml

- remisiune hematologică periferică cu neutrofile $> 1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite $> 100 \times 10^9/l$
- hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie
- RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):
- Reducerea cu $> 50\%$ a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie o Reducerea nivelului triptazei serice cu $> 50\%$ (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
- Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)
- ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
- Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența rC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

▶ (la data 01-iun-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 269 modificat de punctul 18. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 270: DCI AVELUMABUM (L01XC31)

SECȚIUNEA I: Indicații

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

SECȚIUNEA II: Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv metastatic, recurent sau inoperabil.
- Avelumab poate fi utilizat în indicația menționată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară)

SECȚIUNEA III: Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică severă
- Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:
- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

*După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab și pembrolizumab).

SECȚIUNEA IV: Tratament

(1) Doze

Doza recomandată de Avelumab este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

(2) Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra

perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

(3) Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

SECȚIUNEA V: Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni în primul an de tratament) și/ sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

SECȚIUNEA VI: Efecte secundare. Management

Pacienții care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar și la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacții asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun
- Patologii endocrine mediate imun:
- Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
- Insuficiență suprarenaliană
- Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită și disfuncție renală mediate imun
- Alte reacții severe adverse mediate imun:
- miocardită care a inclus cazuri letale,
- miozită,
- hipopituitarism,
- uveită
- sindrom Guillain-Barre

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (daca este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia - metilprednisolon 1-4 mg/kgc este tratamentul de elecție pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/ mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituție hormonală, etc)

SECȚIUNEA VII: Situații speciale - populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Avelumab la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

SECȚIUNEA VIII: Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenta progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,

- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

SECȚIUNEA IX: Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

CAPITOLUL 271: DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) (L01BC59)

SECȚIUNEA 0:

INDICATIE: neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior.

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s- au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

SECȚIUNEA I: CRITERII DE INCLUDERE:

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/ clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
 - chimioterapice antineoplazice*: oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
 - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenica.
- *vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanta, daca progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

SECȚIUNEA II: CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficienta renală severă
- Insuficienta hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

SECȚIUNEA III: TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

(1) Doze

Doza recomandată de DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) pentru adulți este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza de inițiere	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	> = 2,30	80	0	4	160

(2) Mod de administrare

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

(3) Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m² de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare ^a
Neutrofile	< 0,5 × 10 ⁹ /l	> = 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocite	< 50 × 10 ⁹ /l	> = 75 × 10 ⁹ /l

^aCriterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
- Neutropenie febrilă - CTCAE* Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5×10 ⁹ /l) sau trombocitopenie (< 25×10 ⁹ /l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament - CTCAE* Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	- Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. - La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m ² /doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). - Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m ² /doză, administrată de două ori pe zi. * Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.

*** Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse**

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza redusă	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m ² la 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	<1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	> = 2,29	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m ² la 25 mg/m ²					
25 mg/m ²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	> = 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ²					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	> = 2,35	50	2	1	100

^aPentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19

mg dimineata și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

(4) Grupe speciale de pacienți

a) Insuficiență renală

- Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

- Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

b) Insuficiență hepatică

- Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

- Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

c) Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârstă peste 75 ani sunt limitate.

d) Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitata sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

e) Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

f) Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

g) Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

SECȚIUNEA IV: MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

(1) _

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1.5 \times 10^9/l$, dacă valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, sau dacă pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapierilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

(2) Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității

gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

(3) Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [CrCl] < 30 ml/min sau, respectiv, necesitatea dializei), deoarece DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice.

(4) Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 LSN) deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

(5) Proteinurie

Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandelețelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului.

(6) Intoleranța la lactoză

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de Lapp-lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

SECȚIUNEA V: PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

CAPITOLUL 272: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

SECȚIUNEA 1: Cancerul pulmonar

I. Indicații

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom fără celula mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
- Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență
- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapie antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea

medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în același moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

Reducerea dozelor se va face conform indicațiilor și recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3-6 luni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Situații speciale - populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (> / = 65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauză)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.
- Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg).
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 272 modificat de punctul 11. din anexa 1 din Ordinul 2023/2019)

CAPITOLUL 273: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

SUBCAPITOLUL 1:

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoti) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale

genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

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

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

3. Indicațiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

4. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.
- Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcția renală:

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.

- Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):

După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.

- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.

- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.

- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul

inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.

- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

II. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienții cu boală fabry

Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Mod de administrare migalastat: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuți la acest tratament.

- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.

- Migalastat este contraindicat la pacienții cu mutații non-sensibile.

- Reacții adverse severe la medicament

D.EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU MIGALASTAT

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

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

Notă:

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

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

V. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie	Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină;
	Uremie	Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;
	Hiperlipidemie	Statine;
	Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe	Cardiostimulare permanentă;
	Stenoze coronariene semnificative	PTCA sau by-pass aortocoronarian;
	Insuficiență cardiacă severă	Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbați >30 ani și femei >35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij	Trimetobenzamidă, proclorperazină;
	Hipoacuzie	Protezare auditivă;
	Surditate	Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VI. Prescriptori

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

SUBCAPITOLUL 2: Anexa nr. 1: REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar /

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1.Solicitare:

Inițială:

Da ☐ Nu ☐

În continuare:

Da ☐ Nu ☐

Doza de Migalastatul recomandată

2.Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori..... / (valori de referință ale laboratorului)

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată

Se anexează în copie buletinul de analiză)

3.Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă

Da ☐ Nu ☐

Transplant renal

Da ☐ Nu ☐

4.Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică

Da ☐ Nu ☐

Aritmii

Da ☐ Nu ☐

Angor

Da ☐ Nu ☐

Infarct miocardic

Da ☐ Nu ☐

Insuficiență cardiacă congestivă

Da ☐ Nu ☐

Electrocardiogramă

Da ☐ Nu ☐

Ecocardiografie

Da ☐ Nu ☐

Investigații/intervenții cardiace semnificative

Da ☐ Nu ☐

5.Evaluarea neurologică

Data

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)

Toleranța la căldură/frig

Durere cronică/acută

Tratament antialgic

Depresie

Da ☐ Nu ☐

Accident vascular cerebral
Atac ischemic cerebral tranzitor
Examinare imagistică cerebrală

Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐

6.Evaluare ORL

Data

Hipoacuzie/Surditate
Acufene
Vertij
Audiograma

Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐

7.Evaluare gastroenterologică

Data

Dureri abdominale
Diaree

Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐

8.Evaluare dermatologică

Data

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

9.Evaluare respiratorie

Data

Tuse
Sindrom de obstrucție bronșică
Spirometrie

Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐

10.Evaluare oftalmologiei

Data

Acuitate vizuală
Oftalmoscopie
Ex. biomicroscopic

Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐
Da ☐ Nu ☐

11.Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării

Chestionar "Inventar sumar al durerii

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12.Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări)

13.Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)

14.Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

15.Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Migalastatul

Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeași oră, conform Indicațiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) și anexa 1.

Perioada de tratament recomandată: în funcție de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viața.

Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.

16.Alte observații referitoare la tratament

Semnătura și parafa medicului curant

SUBCAPITOLUL 3: Anexa nr. 2: CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul, CNP, domiciliat în, telefon
suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin

informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeași oră, pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

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

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data

► (la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 273 modificat de punctul 12. din anexa 1 din Ordinul 2023/2019)

CAPITOLUL 274: DCI SILTUXIMABUM (L04AC11)

SECȚIUNEA I: Definiție

Boala Castelman este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici și reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

SECȚIUNEA II: Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castelman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, plurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetența sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți

SECȚIUNEA III: Indicație terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

SECȚIUNEA IV: Tratament

a) Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.

b) Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare

SECȚIUNEA V: Criterii de includere în tratament

(1) _

Pacienți adulți cu boală Castleman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni și ulterior o

dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru re-administrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$> = 1,0 \times 10^9/l$	$> = 1,0 \times 10^9/l$
Număr trombocite	$> = 75 \times 10^9/l$	$> = 50 \times 10^9/l$
Hemoglobină	$< 170g/l$ (10,6 mmol/l)	$< 170g/l$ (10,6 mmol/l)

*** SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM**

(2) Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și/sau hepatică Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab

SECȚIUNEA VI: Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

SECȚIUNEA VII: Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o reacție severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacție alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB, trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.

c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori din cauza toxicităților asociate tratamentului

SECȚIUNEA VIII: Atenționări și precauții

(1) Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidență primară ale pacientului.

(2) Infecții grave active concomitente

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie SILTUXIMAB poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave

(3) Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

(4) Parametri lipidici

La pacienții tratați cu SILTUXIMAB au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici). Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

(5) Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu, anafilaxie). Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției. Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

(6) Afecțiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

(7) Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

(8) Insuficiență hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei

SECȚIUNEA IX: Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unitățile sanitare prin care se derulează programul.

▶ (la data 05-dec-2019 anexa 1, partea 2, capitolul 266 completat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 1801/2019](#))

CAPITOLUL 275: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 278 cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM

I. Indicații

Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Terapie dublă asociată: la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindiona, când acestea, împreună cu dietă și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

Terapie triplă asociată la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin și sulfoniluree sau metformin și tiazolidindiona, când

acestea, împreună cu dietă și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

III. Doze și mod de administrare

1. Doze

A. Inițierea. Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

B. Asocierea. Liraglutid va fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid va fi adăugat la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat inițial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

La Grupe speciale de pacienți

- Pacienți vârstnici (> 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta > / = 75 de ani este limitată.

- Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau medie (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min și respectiv 30 - 59 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min). Liraglutid nu este recomandat, pe baza datelor curente, la pacienții cu insuficiență renală severă, incluzând pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

- Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică severă

- Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Liraglutid la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

2. Mod de administrare

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse).

La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile).

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină.
- Liraglutidum se utilizează cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa I-II New York Heart Association (NYHA) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa III-IV NYHA.
- Liraglutid nu este recomandată la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree.
- Pancreatita acută: Utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 a fost asociată cu risc de dezvoltare de pancreatită acută. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea Liraglutid nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.
- Boala tiroidiană: Reacțiile adverse tiroidiene, incluzând creșterea calcitoninемiei, gușă sau neoplasm tiroidian, au fost raportate în studiile clinice în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente și, de aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauție.
- Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.
- Deshidratarea: La pacienții tratați cu liraglutid au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutidum trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție că să evite pierderea de lichide.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

A.Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

B.Warfarina și alți derivați cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvență a INR după inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici.

C.Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepționale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilității.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Liraglutid nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

Reacții adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ($> / = 1/10$); frecvente ($> / = 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($> / = 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($> / = 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate la utilizarea Liraglutid

Aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări			Rinofaringită Bronșită		

Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare	
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee Amețeli	
Tulburări cardiace			Creșterea frecvenței cardiace	
Tulburări gastrointestinale	Greăță Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale Insuficiență renală acută	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la locul de injectare	Febră	
Investigații diagnostice			Valori crescute ale lipazemiei* Valori crescute ale amilazemiei*	

*** Din studii clinice controlate de fază 3b și 4 numai când sunt măsurate.**

Hipoglicemia

Hipoglicemia severă poate apărea mai puțin frecvent și a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.

Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puțin un episod de greață și cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză; frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta >70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60-90 ml/min și respectiv 30-59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Reacții adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem ușor, erupție la locul de injectare; aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacții alergice: reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit; rare cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul.

Supradozaj

La doze mari (72 mg) au fost semnalate greață severă, vărsături și diaree dar nu și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

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

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

CAPITOLUL 276: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți adulți, cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină

III. Doze și mod de administrare

Doze: Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei. Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienții cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asocieri cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienții cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

Inițierea tratamentului.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asocieri cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

- Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentul administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

a. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1. Pentru cei mai mulți dintre pacienții cu diabet de tip 1, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei. Pentru pacienții cu diabet de tip 1, la care se schimbă o insulină bazală administrată de două ori pe zi sau la care valoarea HbA1c este $< / = 8,0\%$ la momentul substituției, doza de Degludec trebuie determinată individual. Trebuie luată în considerare scăderea dozei urmată de ajustarea individuală a acesteia, pe baza răspunsului glicemic.

Combinatii terapeutice

Utilizarea Degludec în asocieri cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta $> / = 65$ ani). Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiență renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau

renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1-80 unități în trepte de câte o unitate.

Degludec *nu trebuie administrat intravenos*, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.

Degludec *nu trebuie administrat intramuscular*, deoarece se poate modifica absorbția.

Degludec *nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei*.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).

VI. Precauții, atenționări

1. Precauții speciale pentru utilizare.

a) Hipoglicemie. Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

b) Creșterea/Scăderea necesarului de insulină.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

c) Hiperglicemie. În situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

d) Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiență cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se

manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

e) Tulburări oculare. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

f) Evitarea erorilor de medicație. Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

g) Anticorpi anti-insulină. Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

2. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei. Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

a) Hiperglicemie. În situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

b) Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

c) Tulburări oculare. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

d) Evitarea erorilor de medicație. Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

e) Anticorpi anti-insulină. Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

3². Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază

(IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

3³. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

a) Sarcina. Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Degludec la gravide. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

b) Alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

c) Fertilitatea. Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

4. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

5. Reacții adverse

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1).

1). Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($> / = 1/10$); frecvente ($> / = 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($> / = 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($> / = 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Tabel 1 - Reacții adverse la utilizarea insulinei Degludec

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Tip	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Lipodistrofie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de administrare Edem periferic	Frecvente Mai puțin frecvente

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului

de administrare a injecției. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

Reacții la nivelul locului de administrare. La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

6. Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin glucoză.

- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

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

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

(la data 09-ian-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 274 completat de punctul 13. din anexa 1 din [Ordinul 2023/2019](#))

CAPITOLUL 277: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (J05AP): DCI Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free)

DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum+ Ritonavirum (Viekirax) + Dasabuvirum (Exviera);

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA MODERATĂ (F0 - F2)

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirină) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1 și F2

b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peginterferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 și F2

c) Pacienți cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase)

d) Pacienți cu coinfecție sau infecție ocultă VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienți cu HCC tratat curativ (ablație, rezecție, TACE/TARE) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-tratament, și va fi precedat de o examinare CT sau IRM dinamică cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale

f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoc, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

g) Pacienții cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienții cu neoplazii hematologice, cu excepția celor pentru care prognosticul de supraviețuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog

curant.

h) Pacienți cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F0, F1 sau F2, la care durata estimată de viață este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupa de monitorizarea post-transplant

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție > = 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică;

g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B.

i) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

b) Contraindicațiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450: carbamazepină, fenitoină etc.

c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. Harvoni: 1 cpr. pe zi cu sau fără alimente

sau

2. Viekirax 2 cpr. dimineața+ Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

5. Durata tratamentului:

a) Pacienții naivi.

- 8 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a, 4..

- 8 săptămâni pentru combinația Viekirax+Exviera, genotip 1b.

b) Pacienții experimentați:

- 12 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax +Exviera genotip 1b

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina genotip 1a

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina genotip 4

6. Monitorizarea tratamentului

(1) În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

(2) La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologie susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ F3 SAU F4 (CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child - Pugh A)

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroza F3 sau F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg interferon +Ribavirină) cu fibroza F3 sau F4(ciroză compensată Child - Pugh A).

c) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).

d) Pacienții cu coinfecție sau infecție ocultă VHC-VHB,- Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienții cu hepatocarcinom (HCC) pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau dacă HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație sau TACE și nu sunt semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură.

f) Pacienți cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F3, sau F4 (ciroză compensată Child - Pugh A), la care durata estimată de viață este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

g) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoc, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

h) Pacienții cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienții cu neoplazii hematologice, cu excepția celor pentru care prognosticul de supraviețuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog curant.

2. Evaluarea pre-terapeutică

(1) _

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau

- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau

- Fibromax sau

- PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F3 sau F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani

Atunci când ciroza este evidentă (clinic, imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml) - indiferent de valoare.
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- j) Creatinina serică - (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) genotiparea va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B

(2) _

Notă: investigațiile de la pct. f)-j) și l) sunt necesare doar la pacienții cu fibroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC.

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- c) Afecțiuni maligne extrahepatice (excepție situațiile particulare prezentate la indicații)
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. Harvoni: 1 cpr. pe zi cu sau fără alimente

Sau

2. Viekirax 2 cpr. dimineața + Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

5. Durata tratamentului:

- a) pacienții naivi, fără ciroză hepatică,
 - 8 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4
 - 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera genotip 1b
 - 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a
 - 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4
- b) Pacienții naivi, cu ciroză hepatică compensată Child A
 - 12 săptămâni pentru Harvoni +/- Ribavirina*, genotip 1a, 1b, 4
 - 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b
 - 24 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a
 - 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

Notă: * Medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei în schema terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

- c) pacienții experimentați, fără ciroză hepatică
 - 12 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

d) pacienți experimentați cu ciroză hepatică compensată Child A

- 12 săptămâni pentru Harvoni +/- Ribavirina*, genotip 1b, 1a, 4
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b
- 24 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

Notă: * Medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei în schema terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

6. Monitorizarea tratamentului

(1) În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

(2) La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (risc de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A) Pacienții cu insuficiență renală cronică (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2 mg/dL), aflați în dializă cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A

1. Evaluare preterapeutică - conform pct. 2 de la cap I sau pct. 2 de la cap II

2. Tratament posologie: Viekirax 2 cpr. dimineața + Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

3. Durata tratamentului: 12 săptămâni

4. Monitorizarea tratamentului

(1) Se va face în colaborare cu medicii specialiști nefrologi, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

(2) La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, scorul Child (F4).

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (risc de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține).

5. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

- a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

- b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

6. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul.

B) Pacienții post transplant hepatic HCV-pozitivi cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A, la care durata estimată de viață se apreciază că este mai mare de 1 an

1. Evaluare preterapeutică - conform pct. 2 de la cap I sau pct. 2 de la cap II

2. Criterii de excludere/Contraindicații

- a) Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la $1,73\text{ m}^2$, Creatinina serică > 2 mg/dL) pentru Harvoni
- b) Pacienții a căror durată estimată de viață se apreciază că va fi mai mică de 1 an.
- c) Afecțiuni maligne extrahepatice în evoluție
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera
- e) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

3. Posologie - durata tratamentului:

- Harvoni (sofosbuvir 400 mg+ Ledipasvir 90 mg) 1 cpr/zi + Ribavirina 1000 mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală. Durata tratamentului este de 12 săptămâni - pentru pacienții cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

La pacienții la care valorile hemoglobinei scad sub tratament sub 10 g/dl se reduce doza de ribavirină în trepte cu 200 mg la 2 săptămâni. Dacă Hg scade sub $8,5\text{ g/dl}$ în ciuda reducerii treptate a dozelor se întrerupe administrarea Ribavirinei. Durata tratamentului este de 12 săptămâni

La pacienții cu intoleranță la Ribavirina, la cei cu hemoglobina $\leq 10\text{ g/dl}$ la începutul terapiei - tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

- Viekirax 2 cpr. dimineața+ Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente + Ribavirină 1000 mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală (se începe cu Ribavirina 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului). Durata tratamentului este de 24 săptămâni - pentru pacienții cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

4. Monitorizarea pacienților:

După obținerea răspunsului terapeutic virusologic - pacienții vor fi monitorizați în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienților transplantați.

5. Criterii de evaluarea a răspunsului la tratament

- a) Răspuns viral susținut (RVS-12): -
- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
- b) Eșec terapeutic:
- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

6. Medicii prescriptori:

Medicii din specialitatea gastroenterologie din centrele în care se face monitorizarea post-transplant.

IV. PACIENȚI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI < 18 ANI, CU FIBROZĂ F0-F3 + PACIENȚI CU CIROZĂ COMPENSATĂ F4 (SCOR CHILD - PUGH A), NAIVI SAU EXPERIMENTAȚI LA TRATAMENTUL CU INTERFERON

1. Criterii de includere

a) Pacienții naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

b) Pacienții experimentați (care au fost în tratament antiviral anterior cu peg-interferon asociat cu ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

c) Pacienți cu coinfecție sau infecție ocultă VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la

inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, și cu criteriile îndeplinite pentru terapia VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin Fibroscan sau Fibromax sau puncție biopsie hepatică. Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente de evaluare a fibrozei nu mai vechi de 2 ani. Gradul de fibroză trebuie cunoscut pentru a determina perioada de urmărire a pacientului și durata tratamentului antiviral. Puncția biopsie hepatică nu este indicată de rutină la copil, ci trebuie efectuată în funcție de particularitatea cazului.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC - indiferent de valoare ((ARN VHC peste limita de detecție > = 15 UI/ml)

c) Anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);

g) Analize în baza cărora se evaluează scorul Child-Pugh la pacienții cu fibroză F4 (bilirubina, albumina, timp protrombina, INR)

h) Genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B

i) Ecografia abdominală

j) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

k) Alfa-fetoproteina; (la nivel seric al AFP > 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM de abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului)

l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

m) Evaluarea afecțiunilor asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) pentru stabilirea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

3. Criterii de excludere

a) Ciroza decompensată (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

b) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

c) Contraindicațiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450 (carbamazepină, fenitoină etc.)

d) Contraindicațiile medicamentoase specifice: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului

e) Pacienții cu cancer hepatic și extrahepatice incurabile, cu durata de supraviețuire < 1 an

f) Pacienții cu transplant hepatic cu durata de supraviețuire < 1 an

g) Pacienții cu vârste < 12 ani

h) Pacienții cu insuficiență renală cronică (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2 mg/dL), aflați în dializă

4. Tratament COMBINAȚII (LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR) - Harvoni 1 cp/zi

5. Durata tratamentului:

a) 8 săptămâni pentru pacienții cu fibroză F0-F3 naivi la interferon, fără complicații și comorbidități, genotip 1B

b) 12 săptămâni pentru:

1.pacienții cu fibroză F0-F3 experimentați la interferon, pacienții cu ciroză hepatică compensată scor Child-Pugh A naivi sau experimentați la interferon, genotip 1B

2.pacienții cu genotip 1A, 4, 5 sau 6, cu F0-F3 sau ciroză hepatică compensată F4 grad de

fibroză, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

3.pacienții infectați VHC genotip 1A, 1B, 4, 5 sau 6, posttransplant hepatic

6. Monitorizarea tratamentului

a) În timpul tratamentului: Pacienții cu infecție ocultă cu VHB (Ag HBs negativ, AcHBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta AgHBs și ADN-VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB.

b) La terminarea tratamentului: transaminazele serice, hemograma. La pacienții cu ciroză hepatică (Fibroza F4): bilirubina, albumina, timp protrombina, INR pentru evaluarea scorului Child-Pugh

c) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului: viremia cantitativă (RVS-12): ARN-VHC

d) În cazul pacienților cu ciroză compensată Child A se recomandă determinarea ALT, AST, albumina, INR, alfa-fetoproteina serică și evaluarea ecografică hepatică la interval de 6 luni, pentru aprecierea riscului de decompensare și supravegherea hepatocarcinomului. Se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare la momentul inițial și apoi la fiecare 3 ani în cazul eșecului terapeutic pentru aprecierea riscului de hemoragie digestivă.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12): ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii gastroenterologi pediatri și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASAOPSN AJ.

► (la data 04-feb-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 276 completat de punctul 6. din anexa 1 din [Ordinul 138/2020](#))

CAPITOLUL 278: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

SUBCAPITOLUL 1: Indicații terapeutice

Benralizumab este indicat ca tratament de întreținere add-on la pacienții adulți cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus Beta-agoniști cu durată lungă de acțiune.

a) Criterii de includere a în tratamentul cu benralizumab

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)

2. Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA).

3. Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/microl la inițierea tratamentului sau ≥ 150 celule/microl la cei tratați intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi (8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);

Vechimea analizelor să nu depășească 12 luni.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

- a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asocieră cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);

- b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:

- a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

- b. exacerbări frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi oral și/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥ 1 exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care

necesită spitalizare.

b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab

- 1. Hipesensibilitate/intoleranță la benralizumab sau la unul din excipienți**
- 2. Necomplianță, în opinia medicului curant**
- 3. Sarcină**

Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

4. Alăptare

Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

c) Precauții

Pacienții cu infecții helmintice preexistente cunoscute: trebuie tratați înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecție helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecției helmintice.

SUBCAPITOLUL 2: Posologie și mod de administrare

SECȚIUNEA 1: 2.1. Posologie

Doza recomandată este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecție, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform schemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

Durata terapiei: benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbarilor.

SECȚIUNEA 2: 2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul brațului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Administrarea benralizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul părții superioare a brațului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienții cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după inițierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

Exacerbarile acute ale astmului apărute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbarilor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

SECȚIUNEA 3: 2.3. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Reacții acute sistemice incluzând reacții anafilactice și reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupție cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar și cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit și trebuie

inițiat tratamentul adecvat.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

Raportarea reacțiilor adverse. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

SECȚIUNEA 4: 2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab

(1) Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puțin o dată pe an privind severitatea bolii și gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benralizumab:

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvența exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

(2) Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. răspuns nefavorabil sau agravare.

(3) Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține efectul favorabil (complet sau parțial).

SECȚIUNEA 5: 2.5. Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicației medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

SECȚIUNEA 6: 2.6. Prescriptori

Medicii din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică.

1. Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza măsurată)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	> = 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	> = 400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	> = 800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	> = 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	> = 200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	> = 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	> = 500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	> = 440
Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	> = 2000

2. Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc

1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

3. Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

►(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 277 completat de punctul 19. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

CAPITOLUL 279: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

SUBCAPITOLUL I: Indicații

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.

SUBCAPITOLUL II: Criterii de includere

a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):

(1) Pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, și antagoniști de receptori de mineralocorticoizi;

(2) Fracție de ejeție sub 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN);

(3) NT-pro BNP sau BNP seric crescut:

1. a. NT-proBNP seric peste 600 pg/ml sau BNP seric peste 150 pg/ml dacă pacientul nu a fost

spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insuficienței cardiace sau pentru insuficiență cardiacă acută;

2. b. NT-proBNP seric peste 400 pg/ml sau BNP seric peste 100 pg/ml, dacă pacientul a fost spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insuficienței cardiace sau pentru insuficiență cardiacă acută.

b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică decompensată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejeție sub 40%.

c) Pentru continuarea terapiei, la pacienți aflați pe tratament cronic cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, anterior intrării în vigoare a protocolului de prescriere

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la inițiere fiind simptomatic, cu fracția de ejeție sub 40%, cu încadrarea în clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, și antagoniști de receptori de mineralocorticoizi.

SUBCAPITOLUL III: Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de $>5,4$ mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie administrat concomitent cu un ACE inhibitor sau un sartan. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un ACE inhibitor, tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu ACE inhibitor.

- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.

SUBCAPITOLUL IV: Administrare

Inițiere: Doza inițială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24 mg/ 26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului:

- pacienți cu TAS $\geq 100 - 110$ mmHg;

- pacienți cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau sartan, sau care utilizează doze mici din aceste medicamente;

- pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (eGFR 30-60 sau < 30 ml/min/1,73m²). Nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Continuare: Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului - tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului.

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60-90 ml/min și 1,73 m²) nu este necesară ajustarea dozei;

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și 1,73 m²) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;

- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și 1,73 m²), se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi.

SUBCAPITOLUL V: Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitril/Valsartan.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei. Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării de Sacubitril/Valsartan.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt $> 5,4$ mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

SUBCAPITOLUL VI:

Prescriptori: medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 278 completat de punctul 20. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 280: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM

*) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

Indicație - Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienți adulți cu ciroză compensată - Child - Pugh A, tratați anterior cu agenți antivirali cu acțiune directă DAA (oricare din moleculele (OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR) +DASABUVIR, LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, ELBASVIR + GRAZOPREVIR) și fără răspuns terapeutic.

SUBCAPITOLUL 1: Criterii de includere

(1) _

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect și complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecționist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecție) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

(2) Comentarii:

1. Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice și evoluția nefavorabilă.

2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă necesită și consultul și acordul medicului curant (hematolog, oncolog).

3. Pacienții cu co-infecție B - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

4. Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.

5. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții post transplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor, iar medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

SUBCAPITOLUL 2: Evaluarea pre-terapeutică

a) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție $> = 15$ UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni

față de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.

b) Transaminazele serice (ALT, AST)

c) Hemograma

d) Albumina serică

e) Bilirubina totală

f) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6

g) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

h) Creatinina serică și clearance la creatinină

i) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

j) Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)

k) Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puțin unul din acești parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB

l) Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienții cu transplant

m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

SUBCAPITOLUL 3: Criterii de excludere/contraindicații

a) Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susținut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)

b) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte

c) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

d) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

e) Pacienți cu insuficiență renală cronică severă ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) sau pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă. În RCP-ul produsului este specificat faptul că "nu există suficiente date legate de tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul terminal și nu a fost studiat la pacienții cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la acești pacienți în absența altor opțiuni terapeutice". Deci această contraindicație poate fi considerată o contraindicație relativă. Medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

f) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: Toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului [hep-drug-interactions.com](http://www.hep-drug-interactions.com), RCP-ul produsului și listarea graficului de interacțiuni posibile.

SUBCAPITOLUL 4: Tratament - posologie

Combinații (SOFOSBUVIR 400 mg +VELPATASVIR 100 mg +VOXILAPREVIR 100 mg) - 1 cp/zi

SUBCAPITOLUL 5: Durata tratamentului

- 12 săptămâni

SUBCAPITOLUL 6: Monitorizarea tratamentului

La terminarea tratamentului:

- Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

- Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

SUBCAPITOLUL 7: Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

SUBCAPITOLUL 8: Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie și medici din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASAOPSNAJ.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 279 completat de punctul 21. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 281: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații și criterii de includere

Adulți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non - familială) și dislipidemie mixtă primară

Alirocumab este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau

- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și explorărilor paraclinice, după caz: deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

II. Doze și mod de administrare

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL - colesterolului ($> 60\%$), tratamentul poate fi inițiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcție de riscul cardiovascular specific al pacientului și răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc		Ținta de LDL-colesterol
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: - BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative ($> 50\%$ stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. - DZ cu afectare de organ țintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 și durată > 20 de ani	< 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre- tratament

	<ul style="list-style-type: none"> - BRC severă (RFG_e < 30 mL/min/1,73 m²) - Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major - SCORE > = 10%. 	
RCV crescut	Indivizi cu: <ul style="list-style-type: none"> - Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA > = 180/110 mmHg - Hipercolesterolemie familială fără alt FR major - Pacienții cu DZ cu durată > = 10 ani, fără afectare de organ - țintă și cu FR adiționali - BRC moderată (RFG_e = 30-59 mL/min/1,73 m²) - SCORE > = 5% și < 10% 	< 70 mg/dl și reducerea cu > = 50% din valoarea pre- tratament
RCV moderat	<ul style="list-style-type: none"> - Pacienți cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durată < 10 ani și fără FR adiționali - SCORE > = 1% și < 5% 	< 100 mg/dl
RCV scăzut	- SCORE < 1%	< 115 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații sau nu se reușește obținerea țintei terapeutice.

Alirocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

III. Monitorizarea tratamentului

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ținta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4-8 săptămâni.

După stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterolului se va face inițial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 mL/min/1,73 m²).

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VII. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum și cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 280 completat de punctul 22. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 282: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

SUBCAPITOLUL I: Indicații

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicase la bifosfonați.

SUBCAPITOLUL II: Criterii de includere

A) Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

- au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.

- au scor $T \leq -2,5$ DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos*

B) Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;

C) Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bisfosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. a. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia

2. b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry=absorbțimetrie duală cu raze X), $\geq 5\%$ la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la ≥ 1 an

* Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei
Menopauza precoce	Ultima menstruație înainte de 40 de ani
IMC (indice de masă corporală)	< 19 Kg/m ²
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/ zi prednison sau echivalent
Istoric familial de fractură de șold	Fractura de șold la unul dintre părinți
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

D) Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care respectă indicația compensată. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

SUBCAPITOLUL III: Inițierea tratamentului (documente/investigații)

a) Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius)

b) Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

c) Tratament anterior pentru osteoporoză;

d) Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D, alte investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

SUBCAPITOLUL IV: Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) și vitamină D (800 - 1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamină D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, și se administrează metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

SUBCAPITOLUL V: Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

(lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

SUBCAPITOLUL VI: Alte precauții și recomandări

a) Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare

doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

b) Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.

c) Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

SUBCAPITOLUL VII: Monitorizare

a) Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;

b) Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

SUBCAPITOLUL VIII: Medicii prescriptori

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 281 completat de punctul 23. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 283: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

(1) INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartiajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră rahitismele dobândite prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și formele genetice de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 Alfa a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 Alfa hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 -2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3-6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosomabul este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosomabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)₂ vitamina D.

Indicație terapie

Tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL), cu evidențe radiografice de boală osoasă, la copii cu vârsta de minim 1 an și la adolescenți al căror schelet este încă în creștere.

(2) SCOPUL TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB LA COPII

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni deformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

(3) CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent

1. Copiii cu vârsta de minim 1 an și adolescenți al căror schelet este încă în creștere (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de

rahitism hipofosfatemic, definite conform anexelor 1 -3

2. Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

- valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze dobândite de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);

- transmiterea tata-fiu, hiper calciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;

- coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;

- coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile de terapie.

3. Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

a) Viteză de creștere staturală sub - 2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4-8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională și/sau

b) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3) și/sau

c) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic și/sau

d) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni)

Sau

3') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:

- Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături) și/sau

- Apariția nefrocalcinozei

Sau

3'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate

4. Valori ale fosfatemiei sub limitele normale pentru vârstă la momentul inițierii terapiei

(4) PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU INIȚIEREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB (* EVALUĂRI NU MAI VECHI DE 1 SĂPTĂMÂNĂ, ** EVALUĂRI NU MAI VECHI DE 3 LUNI)

1. **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

- standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab)

2. ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) - pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului (RSS), conform anexei 3

3. *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab

4. *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani

5. dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate

6. dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL, (5) SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

1. Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

2. Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

3. Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință* pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

*Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

(6) PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU IMONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

1. Clinic

Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

2. Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2-3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza căreia se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină în spotul de urină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		

1,25 (OH) ₂ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice)

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiograma la nevoie

(7) CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

I. _

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemice.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie

- îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfataza alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 40/ 64 săptămâni

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complanță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

II. Prescriptori:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatri cu atestat de endocrinopediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

III. _

1. ANEXA 1: CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.

Statură mică

Mers cu baza de susținere largă

Abcese dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada mici copilării

2. ANEXA 2: CRITERII BIOLOGICE DE RHF

Calcemie normală/low normal

Hipofosfatemie

Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*

*se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei,

aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Valori crescute ale fosfatazei alcaline

Valori normale/uşor crescute ale PTH

Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D

Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D

Rata de reabsorbție a fosfatului = $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PICr}) / (\text{UrCr} \times \text{PIPh}) \times 100$

3. ANEXA 3: CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn =4, maxim genunchi = 6).

Definiție grad rahitism radius și ulnă	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucenta marginii metafizei, fără neregularități sau deformări
1	Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim= 4 puncte)	
Definiție grad rahitism femur și tibie	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucenta parțială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperlucenta parțială, dispariția marginii nete a metafizei
3	Hipertransparență completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de $\frac{1}{2}$ din suprafața platoului	
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	

[POZĂ - A se vedea actul modificador]

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 282 completat de punctul 24. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 284: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a) degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă),**
- b) afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală),**
- c) afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)**

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți**
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată**
- Inflamație intraoculară activă, severă**

III. Doze și Mod de administrare

(1) Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

(2) Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a) Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg t, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător, la un minim de două luni în timpul primelor

12 luni de tratament.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni.

b) Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c) Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri. Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există însă date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 283 completat de punctul 25. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 285: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 288 cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații terapeutice

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară.

*** Ca monoterapie la pacienții:**

- care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți în prima linie
- care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
- care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie

*** Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante**

Tafluprostum este indicat la adulți cu vârsta ≥ 18 ani.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afecțați), o dată pe zi, seara.

Frecvența administrării nu trebuie să depășească o dată pe zi.

Nu se utilizează Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă în cazul administrărilor cu frecvență mai mare.

În cazul în care se omite administrarea unei doze, nu se administrează o doză dublă pentru a compensa doza uitată, ci se continuă administrarea cu doza uzuală.

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă tafluprost sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- În perioada de alăptare
- În graviditate

IV. Atenționări și precauții

- în caz de operații pe globul ocular, inclusiv cataractă
- în caz de inflamații ale anexelor sau globului ocular
- în caz de herpes simplex ocular

În situațiile menționate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost și se va înlocui cu un beteblocant sau inhibitor de anhidrază carbonică.

V. Efecte adverse

Foarte frecvente:

- modificare treptată a culorii ochiului prin creșterea cantității de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observați aceste modificări decât dacă aveți o culoare unică a ochilor (albaștri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente și diferența de culoare e mai evidentă dacă utilizați Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.

- înroșire a ochilor

- iritație a ochilor (senzație de arsură, mâncărime, usturime, înțepături sau senzație de corp străin în ochi). În caz de iritație severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant putând fi necesară reevaluarea tratamentului.

- modificare treptată a genelor ochiului tratat și a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creșterea lungimii, grosimii și numărului de gene.

Frecvente:

- iritație sau afectare a suprafeței ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritație a suprafeței ochiului (keratită), vedere încețoșată, inflamare a părții colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).

- erupții trecătoare pe piele

- înnegrire a pielii pleoapelor.

VI. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de către medicul oftalmolog și poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 284 completat de punctul 26. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 286: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 289 cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

*) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. INDICAȚII: leucemie acută promielocitară (LAP)

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- * inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:

- leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\text{microl}$) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR)
- leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie) caracterizată prin prezența translocației t (15;17) și/sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice.

(1) Doze și mod de administrare:

1. _

- a) Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

* Schema tratamentului de inducție:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete.
- dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

* Schema tratamentului de consolidare:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână.
- se continuă timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

- b) Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

* Schema tratamentului de inducție:

- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă, fără prezența de celule leucemice).
- dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

* Schema tratamentului de consolidare:

- trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție
- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
- tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni

2. Mod de administrare:

- perfuzie intravenoasă cu durată de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii.
- nu este necesară montarea unui cateter venos central.
- pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

(2) Amânarea, modificarea și reinițierea dozei

- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen

- tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.

- dacă evenimentul toxic nu re apare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială.

- pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

V. MONITORIZARE DE LABORATOR:

* determinare:

- hemoleucogramă

- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electroliți
- coagulare

de cel puțin două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

VI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

* **Sindromul de activare a leucocitelor (sindromul de diferențiere LAP; sindrom de acid retinoic):**

- caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză

- de la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent

- imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariției simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.

- pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP.

- nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

* **Modificări ale electrocardiogramei (ECG)**

- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare, potențial fatală, de tip torsada vârfurilor

- înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen:

-- trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații

-- trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;

-- anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate

-- dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.

-- pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG).

-- în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:

--- dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen

--- trebuie adoptate măsuri de corectare

--- QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate

- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:

-- concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l

-- concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.

-- pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului

- în cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:

-- pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,

-- trebuie evaluați electroliții serici,

-- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub

460 milisekunde, anomaliile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.

-- după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală și zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire.

- În timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

*** Hepatotoxicitatea**

- s-au înregistrat reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor

- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer).

- imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.

- în cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

*** Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducție

- cazurile cu leucocitoză susținută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge $\leq 10 \times 10^3/\text{microl}$ și ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10-50 x 10 ³ /microl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 10 ³ /microl	1000 mg de patru ori pe zi

*** Apariția unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

*** Encefalopatie**

- la pacienți cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.

- pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen

*** Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen

- trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.

- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

*** Supradozaj**

- în cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen și administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică $\leq 1 \text{ g}$ pe o durată ce trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar.

- la pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică $\leq 1 \text{ g}$.

- în prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m² la intervale de 8 ore, timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.

- la pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

VII. PRESCRIPTORI:

- Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 285 completat de punctul 27. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 287: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicația terapeutică

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

(1) CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta > = 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză.
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Eșec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- status de performanță ECOG - 0, 1

(2) CRITERII DE EXCLUDERE

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
- oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib
- afectare cardiacă (în opinia medicului curant)
- insuficiență hepatică scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

(1) Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

(2) Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară - se găsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă

ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârșnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Monitorizarea tratamentului

(1) ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucogramă cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubină totală)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; ionogramă serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

(2) CRITERII PENTRU ÎNȚERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Aneurisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 286 completat de punctul 28. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 288: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

I. Indicația terapeutică

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastizat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

(1) CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului, ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic sau citologic
- boala metastatică sau local avansată (nerezecabilă).
- status de performanță ECOG 0-2
- progresia bolii în timpul sau după un tratament cu chimioterapie pe baza de săruri de platină sau recidiva bolii în primele 12 luni ce urmează unei chimioterapii adjuvante/neoadjuvante pe baza de săruri de platină.

(2) CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
 - Sarcină sau alăptare
 - pacienți care au beneficiat anterior de administrarea unui imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1 și au prezentat boală progresivă la acesta; pot beneficia de atezolizumab pacienții care au primit anterior un imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv
- * În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC sau dependente de corticoterapie; status de performanță ECOG > 2 ; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu atezolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale.

III. Doză și mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Durata tratamentului - până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat

Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de

Atezolizumab.

Doze întârziate sau întreruperea administrării dozei în funcție de toxicitate - aceste recomandări sunt găsite în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului)

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant):

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Monitorizarea tratamentului:

(1) EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii (criteriul de includere în tratament) - examen Computer tomograf/RMN/ alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc.) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

(2) MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:

- evaluare imagistică la un interval de 8-12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

(3) CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

- Decizia medicului curant

- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 287 completat de punctul 29. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 289: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

I. Indicația terapeutică

CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinomului celular renal (CCR) în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

(1) CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de neoplasm renal cu celule clare
- pacienți care au primit deja cel puțin o linie de tratament TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
- progresie tumorală confirmată radiologic în timpul ultimului tratament TKI anti VEGF sau în timpul celor 6 luni după tratamentul cu TKI anti VEGF
- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

(2) CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu status de performanță > 2
- tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al cailor TORC/PI3k/ART sau pacienți care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib și au prezentat progresie sau toxicitate
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală

III. Doză și mod de administrare

Pentru CCR doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de CABOZANTINIB. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariție a reacțiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Monitorizarea tratamentului:

(1) ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucogramă cu formulă leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

(2) Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va

tolera tratamentul, până la:

- Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

(3) Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

(4) Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta > = 65 ani).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerii pacienților de sex masculin tratați cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cabozantinibul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 288 completat de punctul 30. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 290: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 293 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații

Ribociclib este indicat în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca

terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

- Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

- Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu Ribociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib și Letrozol trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)

- Toxicități inacceptabile

- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 289 completat de punctul 31. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 291: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 294 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

*) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

(1) Mod de administrare:

- se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

(2) Doza recomandată:

- pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.
- dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

(3) Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 1, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 1. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*	
NAN** $< 0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $> = 38,5^\circ C$ și $NAN < 1 \times 10^9/l$)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la $> = 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 0,5 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la $> = 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.

Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupție cutanată tranzitorie	
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)).	se va înceta definitiv tratamentul
Altele	
Alte reacții adverse mediate \geq gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la \leq gradul 2 înaintea reluării dozelor).

* **În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.**

** **NAN - Număr absolut de neutrofile,**

*** **HLG - Hemograma completă**

Tabelul 2. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutică Pomalidomida 4 mg, în cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medical specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menține doza și se tratează cu blocanți ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie \geq gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem \geq gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției \geq gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară \geq gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară \leq gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie \geq gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă \geq gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la \leq gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4. Scăderea dozei de dexametazonă

	≤ 75 ani	> 75 ani
--	---------------	------------

Nivel de doză	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză - 1	20 mg	12 mg
Nivel de doză - 2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

(3) Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

1. A. Teratogenicitate

a) Pentru pacienții de sex feminin:

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.

- Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

- Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puțin unul dintre criterii):

-- vârsta > 50 ani și amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)

-- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

-- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

-- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină

- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

-- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

-- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

-- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree

-- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente

-- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

-- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

-- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată

-- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

-- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere

-- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

b) Pentru pacienții de sex masculin

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.

- toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

-- pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.

-- pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie

gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.

-- pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

c) Contracepție

- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstenență totală și continuă, confirmată lunar.

- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

- Metode contraceptive adecvate:

-- implantul

-- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel

-- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

-- sterilizarea tubară

-- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

-- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

- Atenționări:

- pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.

- eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

- implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

- introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d) Teste de sarcină

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml

- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi

- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

-- Înainte de inițierea tratamentului

--- testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni.

--- testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

-- Monitorizarea pacienților și oprirea tratamentului

--- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.

--- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

e) Precauții suplimentare

- pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

- pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

- prescripția la femeile aflate la vârstă fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

2. B. Alăptarea.

- din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

3. C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.

- poate fi necesară modificarea dozei

- poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

4. D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului

- pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizați strict

- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)

- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.

- medicamentele eritropietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

5. E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)

- evaluarea atentă a pacienților înaintea și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

6. F. Reacții alergice și reacții cutanate severe

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)

- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.

- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

- pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

7. G. Reactivarea hepatitei B

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.

- pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.

- trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru

anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

8. H. Insuficiență renală

- la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

9. I. Disfuncție cardiacă

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.

- precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

10. J. Boală pulmonară interstițială (BPI)

- evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.

- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

11. K. Neuropatie periferică

- la pacienții cu neuropatie periferică manifestă \geq gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absență PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absență PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.
	Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduva osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 290 completat de punctul 32. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 292: Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

*) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicația terapeutică

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

(1) CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.
- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

(2) CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu status de performanță > 2
- hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți

III. Doză și mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

1. Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

2. Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

3. Ajustarea dozelor

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile în RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Monitorizarea tratamentului:

(1) EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc.) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

(2) MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:

- evaluare imagistică la un interval de 8-12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

(3) Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Alectinib

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- Eșecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

(4) Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Efectul vârstei, greutateii corporale, rasei și sexului

Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutateii corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 291 completat de punctul 33. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 293: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. INDICAȚII:

- Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablative și transplant de celule stem

- Pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înainte de tratamentul pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienților cu antecedente de boală recurentă/rezistentă și al pacienților care nu au obținut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab Beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.

Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m² per ciclu, în total.

Tratamentul se administrează de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacțiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilități complete de resuscitare.

Sunt posibile două moduri de administrare:

- perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m²

- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m², administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub forma de injecții subcutanate a câte 6 x 10⁶ UI/m² pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 60 x 10⁶ UI/m² per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înainte primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înainte de începerii fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametri clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

- pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei

- funcție adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile > = 500/microl, număr de plachete > = 20000/microl, hemoglobin > 8,0 g/dl

- funcție hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- funcție renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m²

Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

În funcție de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacțiilor adverse la Dinutuximab Beta, pacienților li se poate reduce doza cu 50% sau li se poate întrerupe temporar perfuzia. Ca urmare, perioada de perfuzare este prelungită sau, dacă pacientul tolerează, ritmul perfuziei poate fi mărit până la 3 ml/oră (perfuzie continuă) pentru a administra doza totală.

Recomandări privind modificarea dozei de Dinutuximab Beta

Reacție adversă		Severitate	Modificarea tratamentului
Oricare		Grad 1-2	Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul inițial de perfuzie
Reacție de hipersensibilitate		de exemplu hipotensiune arterială	Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie inițial
Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie			Se întrerupe perfuzia După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%
Oricare	Grad > = 3		Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacția adversă dispăre sau se ameliorează până la gradul 1-2 După rezolvare, se mărește până la ritmul inițial
	Recurentă		Se întrerupe perfuzia Se reia în ziua următoare, dacă reacția adversă dispăre
Reacție de hipersensibilitate	de exemplu bronhospasm, angioedem		Se întrerupe perfuzia imediat și se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) Se reia tratamentul pentru ciclurile ulterioare
Sindromul de scurgere capilară			Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacția adversă dispăre sau se ameliorează până la gradul 1-2

Tratamentul cu Dinutuximab Beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacții toxice:

- anafilaxie de gradul 3 sau 4
- neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită
- neuropatie periferică de gradul 3
- toxicitate oculară de gradul 3
- hiponatremie de gradul 4 (< 120 mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanței hidrice
- sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică

Mod de administrare

Dinutuximab Beta este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluția trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată.

Pentru perfuzia continuă, soluția se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

Pentru perfuzia cu durată de 8 ore zilnic, soluția este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră. Pre-medicația trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă.

(1) _

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Durere

Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului și este necesară premedicația cu analgezice, inclusiv opioide cu administrare intravenoasă, înainte de fiecare perfuzie cu Dinutuximab beta. Pentru tratamentul durerii se recomandă o terapie triplă, care include analgezice non-opioide (conform recomandărilor OMS), gabapentină și opioide. Doza individuală poate varia mult.

Analgezice non-opioide

Analgezicele non-opioide, de exemplu paracetamol sau ibuprofen, trebuie utilizate permanent în cursul tratamentului.

Gabapentină

Pacientul trebuie pregătit prin administrarea dozei de 10 mg/kg pe zi, începând cu 3 zile înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta. Doza zilnică de gabapentină se mărește la 2x10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare și la 3x10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu Dinutuximab Beta și în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg.

Această schemă terapeutică trebuie menținută atât timp cât este necesar pentru pacient. Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu Dinutuximab Beta.

Opioide

Tratamentul cu opioide este standard în cazul terapiei cu Dinutuximab Beta. Prima zi și primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele și ciclurile ulterioare.

- Înainte de inițierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta.

- Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu Dinutuximab Beta.

- În cazul perfuziilor zilnice cu Dinutuximab Beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu Dinutuximab Beta.

- În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepția durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).

- Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu Dinutuximab Beta.

După eliminarea administrării intravenoase de morfină, în caz de durere neuropată severă, se poate administra oral, la cerere, sulfat de morfină (0,2 până la 0,4 mg/kg la interval de 4 până la 6 ore). Pentru durere neuropată moderată, se poate administra oral tramadol.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicație. Apariția unei reacții severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta și poate necesita tratament de urgență.

Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după inițierea primei perfuzii și se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială și urticaria.

Reacțiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la inițierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta și sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm și urticarie.

(2) _

Premedicație

Trebuie administrată premedicație antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecție intravenoasă, cu aproximativ 20 de minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu Dinutuximab Beta. Se recomandă ca administrarea de antihistaminice să fie repetată la interval de 4 până la 6 ore, după caz, în cursul perfuziei cu Dinutuximab Beta.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții anafilactice și alergice, în special în cursul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament.

(3) _

Tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate

Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) și prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării Dinutuximab Beta, pentru a aborda terapeutic reacțiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacții să includă prednisolon administrat în bolus intravenos și epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacții de hipersensibilitate bronșică și/sau pulmonară, se recomandă inhalatii cu epinefrină (adrenalină) și acestea trebuie repetate la interval de 2 ore, conform răspunsului clinic.

Sindromul de scurgere capilară (CLS)

Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular și extravazarea proteinelor plasmatică și a plasmei în spațiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la inițierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcției circulatorii și respiratorii.

Tulburări neurologice oculare

Pot apărea tulburări oculare, deoarece Dinutuximabul Beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nici o modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atât timp cât este considerată acceptabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reacție optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienții trebuie trimiși imediat la un specialist oftalmolog.

Neuropatie periferică

Au fost raportate recurențe ocazionale ale neuropatiei periferice în cazul administrării de Dinutuximab Beta. Cazurile de neuropatie motorie sau senzorială care persistă mai mult de 4 zile trebuie evaluate și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și medicația concomitentă.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de Dinutuximab Beta. Pentru pacienții cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.

Infecții sistemice

Este posibil ca pacienții să fie imunocompromiși din cauza terapiilor anterioare. Pacienții au de obicei inserat un cateter venos central in situ și, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Toxicități hematologice

A fost raportată apariția unor toxicități hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicitățile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puțin gradul 2 sau până la valorile de referință până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcției ficatului și a electroliților.

(4) _

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activității CYP indus de valorile mai mari de TNF-α și IL-6 și, prin urmare, de interacțiuni cu medicamente utilizate concomitent.

Corticosteroizi

Din cauza activității lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament și până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepția afecțiunilor cu risc vital.

Vaccinările

Vaccinările trebuie evitate în timpul administrării de Dinutuximab Beta până la 10 săptămâni după ultimul ciclu de tratament, din cauza stimulării imunitare induse de administrarea de Dinutuximab Beta și a riscului posibil de toxicități neurologice rare.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a imunoglobulinelor intravenoase, deoarece acestea pot interfera cu toxicitatea celulară asociată cu Dinutuximab Beta.

(5) _

Reacții adverse: pot fi consultate în RCP

IV. PRESCRIPTORI:

- Inițierea și continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

- Inițierea și continuarea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

► (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 292 completat de punctul 34. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 294: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 297 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații și criterii de includere în tratamentul specific:

Semaglutidum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Asocierile de medicamente antidiabetice sunt:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + metforminum + insulinum.
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum.

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1 mg/săptămână semaglutidum ulterior

II. Doze și mod de administrare

(1) Doze

Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

(2) Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar

următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

(3) Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (> 72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, și anume medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte și în baza parametrilor clinici și paraclinici. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină.

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea semaglutidum la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

* Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului SEMAGLUTIDUM extins.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 293 completat de punctul 35. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 295: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații

Elosulfase alfa este indicat pentru tratamentul mucopolizaharidozei tip IVA (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică și cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic și cu evoluție progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă și este cauzată de deficiența enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parțial degradați de tipul keratan-sulfat (KS) și condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codanta (galns) se află pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

(1) Tratament

Alfa elosulfaza o terapie de substituție enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane galns și este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicație anti-inflamatorie non-steroidiană și tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuiește enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipsește la pacienții cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătățește mersul și scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosulfase alfa trebuie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face față urgențelor

medicale.

(2) Doze

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacții de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

(3) Populații speciale

- Vârstnici (> = 65 de ani)

Siguranța și eficacitatea elosulfaze alfa la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite și nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la acești pacienți. Nu se cunoaște dacă pacienții vârstnici răspund diferit față de pacienții tineri.

- Copii și adolescenți

Dozele la copii și adolescenți sunt la fel ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

(4) Mod de administrare: doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcție de toleranță la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 6 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienților care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de toleranță, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 12 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

Tabelul 1: Volume și viteze de perfuzie recomandate

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie inițială 0-15 de minute (ml/oră)	Pasul 2 15-30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30-45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45-60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60-75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75-90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90+ minute (ml/oră)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
> = 25	250	6	12	24	36	48	60	72

(5) Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anafilaxie și reacții alergice grave

S-au raportat anafilaxie și reacții alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător și echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacții, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgență. La pacienții care au manifestat reacții alergice în timpul perfuziei, este necesară precauție la readministrare.

Reacții legate de perfuzie

- Reacțiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacții alergice. Pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcție de gradul de severitate al reacției și să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei și/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacție gravă trebuie efectuată cu precauție și monitorizare atentă de către medicul curant.

- Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienții care au primit elosulfaze alfa, cât și la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinență

urinară și a materiilor fecale) și trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

- Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 8 mg sodiu per flacon și se administrează în soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

- Sorbitol

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducția la animale au evidențiat excreția de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaște dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de așteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilității în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

elosulfase alfa are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli în timpul perfuziilor; dacă amețeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacții adverse apărute după inițierea perfuziei și până la sfârșitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice și au inclus anafilaxie, hipersensibilitate și vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la $\geq 10\%$ dintre pacienții tratați cu Vimizim și cu $\geq 5\%$ mai mult în comparație cu placebo) au fost dureri de cap, greață, vărsături, pirexie, frisoane și dureri abdominale. IR au fost în general ușoare sau moderate, iar frecvența a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament și au avut tendința de a avea loc mai puțin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu elosulfase alfa.

Reacțiile adverse sunt definite în funcție de frecvență astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu elosulfase alfa MedDRA

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	MedDRA Termenul preferat	Frecvența
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puțin frecvent
Hipersensibilitate		Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Foarte frecvent
Amețeli		Foarte frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvent
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greață	Foarte frecvent
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvent
Frisoane		Foarte frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvent

II. Prescriptori

Medici pediatri, Medicină Internă sau Reumatologie în cazul pacienților adulți, neurologi, genetică medicală din unitățile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuală

a pacienților în Centrul de expertiză în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 294 completat de punctul 36. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 296: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare două copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducând la apariția simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU Velmanza alfa

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomalii scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

1. Principalele manifestări din alfa-manozidoză (AM) sunt:

- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.
- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu roțile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e bună, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- Măsurarea oligozaharidelor (OZ): niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rHLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥ 4 micromol/L au fost considerate ridicate.

- Activitatea alfa-manozidazei este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5-15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urină sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.

- Testele genetice pentru detectarea mutației homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.

- Algoritm de diagnostic pentru alfa-manozidoză (adaptat local după Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):

- Pacienți ≤ 10 ani

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

*MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienți > 10 ani

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

3. Indicațiile terapiei cu LAMZEDE în AM:

Indicații terapeutice: terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei și

- prevenirea complicațiilor tardive ale AM.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU VELMANAZĂ ALFA LA PACIENȚII CU AM

Doze și mod de administrare Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

Doze. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numărul de flacoane care se utilizează trebuie calculat în funcție de greutatea fiecărui pacient. Dacă numărul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la următorul număr întreg.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU VELMANAZĂ ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZĂ ALFA.

2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.

3. Complanța scăzută la tratament.

4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU AM LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a valorii markerilor biochimici la pacienții care au început tratamentul cu VELMANAZĂ ALFA, precum și calitatea vieții acestora.

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Activitatea enzimatică	Inițial
	Genotip	Inițial
	Anamneza	Inițial
	Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial, la fiecare 6/12 luni

Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.	Ecografie musculo-scheletală	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)	Inițial, și la fiecare 24 luni*
	Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	RMN cerebral/ coloana vertebrală și Viteza de conducere nervoasă	Inițial, la fiecare 24 luni*
Funcție respiratorie redusă	Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Determinarea saturației de O ₂	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Spirometrie	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Tulburări motorii, ataxie. Examen clinic	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	RMN cerebral	Inițial, la fiecare 24 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Audiograma/Potențiale auditive evocate	Inițial, la fiecare 6/12 luni*
Cardiologică	Scăderea capacității de efort EKG	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Ecocardiograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni*
Nefrologică	Alterarea funcției renale	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT)	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecții respiratorii recidivante/deficit imun Hemo-leucogramă	Inițial, la fiecare 6/12 luni
	Imunogramă	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Teste specifice de laborator	anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa	La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)
	Oligozaharide în ser/urină	Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului
Durere/calitatea vieții	Ameliorarea calității vieții-examen clinic obiectiv	Inițial, la fiecare 6 luni
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenția Națională a Medicamentului	Monitorizare continuă

NOTĂ:

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

V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 295 completat de punctul 37. din anexa 1 din **Ordinul 866/2020**)

CAPITOLUL 297: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 300 cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

I. Indicații

Terapia de substituție enzimatică la pacienții cu lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), afecțiune denumită și deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1).

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au enzima numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanțe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părți ale

corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuiește enzima lipsă, TPP1, ceea ce micșorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acționează prin încetinirea evoluției bolii.

Fiecare flacon de conține cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluție (30 mg/ml)

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienții care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat în urma evaluării activității enzimei TPP1

- * În Europa sunt clinici unde se tratează și la scor 0 sau 1, decizia aparținând medicului

- Există consimțământul scris al părintelui sau tutorelui legal și acordul acestuia, dacă este cazul.

- Părintele sau aparținătorul legal au capacitatea de a respecta cerințele protocolului, în opinia medicului curant.

III. Criterii de excludere:

- Pacientul are o altă boală neurologică moștenită, de ex. alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu LCN2

- Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie)

- Necesită suport de ventilație, cu excepția suportului neinvaziv noaptea

- Are contraindicații pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficiență respiratorie severă sau anomalii de coagulare)

- Are contraindicații pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

- Pacientul are infecții severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată

- Pacientul este predispus la complicații după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienții cu hidrocefalie sau șunturi ventriculare

- Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa

- Are o afecțiune medicală sau o circumstanță care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic.

- Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa.

Precauții speciale

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

IV. Tratament

Doze și mod de administrare

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătății cu cunoștințe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, și în cadrul unei unități medicale.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienților cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, (a se consulta RCP produs)

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de inițierea perfuziei, pacienții să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoțite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condițiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile posibile pentru anumiți pacienți.

Ajustări ale dozei

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienților care nu pot tolera perfuzia. Doza poate fi redusă cu 50% și/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacții de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul inițial al perfuziei la care s-a produs reacția de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă și/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienților care, în

opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creștere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greață, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauție sunt foarte importante în cazul pacienților cu vârste sub 3 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cerliponaza alfa la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcție de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost inițiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienții cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcție de vârsta pacienților la momentul tratamentului și trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

Tabel 1: Doza și volumul de Cerliponasum alfa

Grupe de vârstă	Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg)	Volumul soluției de cerliponază alfa (ml)
între momentul nașterii și < 6 luni	100	3,3
între 6 luni și < 1 an	150	5
între 1 an și < 2 ani	200 (primele 4 doze) 300 (dozele următoare)	6,7 (primele 4 doze) 10 (dozele următoare)
peste 2 ani	300	10

Mod de administrare

Utilizare intracerebroventriculară.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

O tehnică aseptică trebuie respectată cu strictețe în timpul pregătirii și administrării. Cerliponasum alfa și soluția de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară. Fiecare flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare este conceput ca un produs de unică folosință.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor și unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces intracerebroventricular). Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluție de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluției de Cerliponasum alfa și pentru menținerea permeabilității dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa și soluția de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa și soluția de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcție de doză și de volumul administrat.

Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa

Administrați Cerliponasum alfa înainte de soluția de spălare.

1. Marcați linia de perfuzie cu eticheta "Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară".
2. Atașați seringă care conține Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectați seringă la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 microm. Vezi Figura 1.
3. Amorsați componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.
4. Inspectați scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular și pentru posibile infecții. Nu administrați Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecții cauzate de acesta (vezi Contraindicații și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
5. Pregătiți scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituției respective.
6. Introduceți acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.
7. Conectați o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageți 0,5 ml până

la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. * Nu retrageți LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular. Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecțiilor (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

8. Atașați setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). * Securizați componentele conform standardului terapeutic al instituției.

9. Așezați seringă care conține Cerliponasum alfa în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. * Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

* A nu se administra ca bolus sau manual.

10. Inițiați perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

11. Inspectați periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

12. Verificați ca seringă cu "Cerliponasum alfa" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de tubulatură. Eliminați seringă goală în conformitate cu cerințele locale.

[POZĂ - A se vedea actul modificator]

Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare

Perfuzie intracerebroventriculară cu soluția de spălare

Administrați soluția de spălare furnizată după finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Atașați la componentele perfuziei seringă care conține volumul calculat de soluție de spălare.

2. Așezați seringă care conține soluția de spălare în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. * Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

* A nu se administra ca bolus sau manual.

3. Inițiați perfuzia cu soluția de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

4. Inspectați periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

5. Verificați ca seringă cu "soluție de spălare" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de linia de perfuzie.

6. Îndepărtați acul portului de perfuzare. Aplicați o ușoară presiune și un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituției.

7. Eliminați componentele sistemului de perfuzie, acele, soluțiile nefolosite și alte materiale reziduale în conformitate cu cerințele locale.

Contraindicații

Reacție anafilactică, care poate pune viața în pericol, la substanța activă sau la oricare dintre excipienții Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reușește (vezi

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu LCN2 cu șunt ventriculo-peritoneal.

Cerliponasum alfa nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecție asociată dispozitivului (vezi Doze și mod de administrare și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Complicații asociate cu dispozitivul

La pacienții tratați cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariție a unor infecții asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecții subclinice și meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greață, vărsături și modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit. În studiile clinice, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis. Printre semnele frecvente ale scurgerilor la nivelul dispozitivului și ale funcționării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanță pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuși, aceste semne pot să apară și în contextul infecțiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat și permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular și/sau dacă acest dispozitiv funcționează incorect, înainte de inițierea perfuziei cu Cerliponasum

alfa (vezi Doze și mod de administrare și Contraindicații). Semnele și simptomele infecțiilor asociate cu dispozitivul pot să nu fie evidente, fapt pentru care probe de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrității dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcționează corect și poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

După perioade îndelungate de utilizare apare degradarea materialelor rezervorului dispozitivului de acces intracerebroventricular, în conformitate cu rezultatele preliminare ale testelor realizate în laborator și conform observațiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârșitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa și, în orice caz, trebuie să se garanteze întotdeauna că dispozitivul de acces intracerebroventricular se utilizează în conformitate cu prevederile producătorului dispozitivului medical respectiv.

În cazul în care apar complicații asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultați recomandările producătorului pentru mai multe instrucțiuni.

Se impune prudență în cazul pacienților predispuși la complicații în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienții cu hidrocefalie obstructivă.

V. Monitorizarea tratamentului

(1) Monitorizare clinică și paraclinică

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de inițierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei și după terminarea perfuziei, în cadrul unei unități de asistență medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic și ar putea fi necesară menținerea sub observație pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienților cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienților cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecțiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienți cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienții cardiaci obișnuiți, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivații o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi Doze și mod de administrare).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

Domeniul	Scorul	Evaluarea
Funcția motorie	3	În mare parte mers obișnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.
	2	Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 pași. Va manifesta instabilitate evidentă și poate avea căderi intermitente.
	1	Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască.
	0	Nu mai poate să meargă sau să se târască.
Funcția de limbaj	3	În aparență limbaj normal. Inteligibil și în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.
	2	Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziții scurte pentru a transmite înțelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin față de un nivel anterior de abilitate (de la nivelul maxim individual atins de copil).
	1	Dificil de înțeles. Puține cuvinte inteligibile.
	0	Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile

(2) Copii și adolescenți

În momentul inițierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienți cu o evoluție avansată a bolii și nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienții cu o afecțiune LCN2 avansată și nou născuții ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potențial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

(3) Reacție anafilactică

Nu au fost raportate cazuri de reacție anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacție anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacții

anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestione, inflamarea buzelor, a limbii și/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinență. Ca măsură de precauție, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacție anafilactică, este necesar să se acționeze cu prudență în momentul reluării administrării.

(4) Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

(5) Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puțin probabil să se producă interacțiuni între cerliponaza alfa și medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

(6) Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Cerliponasum alfa la femeile gravide. În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

(7) Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

VI. Întreruperea tratamentului

* În cazul în care apar reacții alergice care pot pune viața în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacțiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.

* Dacă pacientul are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.

* Dacă pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecții asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecției sau problemelor asociate cu dispozitivul.

(1) Reacții adverse posibile

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacții în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestione, umflarea buzelor, a limbii și/sau a gâtului, scurtarea respirației, răgușeală, învinețirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leșin sau incontinență

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcționează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat și nu funcționează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie
- inflamare a creierului din cauza unei infecții asociate cu dispozitivul

Acest medicament poate cauza și alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente:

- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului
- rezultate anormale ale activității electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecții ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacții adverse frecvente:

- durere
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie
- "căderea în față" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă
- umflarea sau înroșirea pleoapelor și a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

Raportarea reacțiilor adverse

Este necesară raportarea oricărei reacții adverse, inclusive reacții adverse nementionate în acest protocol. Reacțiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului național de raportare.

VII. Prescriptori

Medici specialiști în neurologie pediatrică din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 296 completat de punctul 38. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 298: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

***) ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicații

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

* Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin

- examen CT

Sau

- Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezenta celulelor epitelioide)

Sau

- Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml

* Vârsta peste 18 ani

* Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) $\leq 70\%$ față de valoarea normală (post-bronhodilatator)

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

Atenționări speciale:

- Valori anormale ale testelor hematologice și hepatice
- Funcție renală anormală
- Infecții intercurrente la momentul inițierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei
- Pacienții cu hiperlipidemie deja instalată.

În situațiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

1. Doza inițială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim

gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

2. Precauții de administrare

(1) Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sirolimus la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii și adolescenți.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus și cresc nivelurile acestuia, și includ anumite antifungice (de exemplu ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), anumite medicamente din clasa blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, verapamil, nicardipină), anumite antibiotice (de exemplu troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină), anumiți inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir), antagonist ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină și danazol.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus și reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii CYP3A4 includ anumite antibiotice (rifampicina, rifabutina), sunătoarea (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină.

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

(2) Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

(3) Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

(4) Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au arătat că în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în lapte.

(5) Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene și tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

(6) _

Este necesară precauție în cazul în care pacientul primește oricare din următoarele

medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina - medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentrațiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentrațiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Sirolimus este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la > 10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, scăderea în greutate, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcție pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicități inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv național desfășurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 297 completat de punctul 39. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 299: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din țesut adipos.

I. Indicațiile tratamentului cu darvadstrocel

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezența mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicația de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne și max. 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienților diagnosticați cu fistule perianale complexe la pacienții adulți în cadrul bolii Crohn luminale non activă/ușor activă care au fost supuși tratamentului cu darvadstrocel.

II. Criterii de includere:

- **Vârsta > 18 ani**
- **Boala Crohn luminală non-activă/ușor activă**
- **Fistula Perianală Complexă - definită: > =1 leziune internă și > = 2 leziuni externe**
- **Tratament anterior cu:**
 - **Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;**
 - **Imunosupresoare: Azatioprina și/sau 6-mercaptopurina;**
 - **Terapie biologică.**

III. _

Preprocedural

Trebuie obiectivat diagnosticul de boală Crohn luminală în stadiu non-activ sau ușor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) și examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2-3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenției este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente și deschiderile acestora), topografia (extensia și relația cu sfincterele și ceilalți mușchi pelvieni) și complicațiile potențiale asociate (cum ar fi abcesele). De asemenea va fi evaluată afectarea mucoasei intestinale - (dacă este o formă clinică ușoară sau inactivă). Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea și drenarea, și trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

IV. _

Doze și mod de administrare

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiții cumulate:

- **administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experiență în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale**
- **pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educațional implementat și susținut de deținătorul autorizației de punere pe piață, de informare și instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului și a administrării corecte intra - operator**

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în țesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) și va fi efectuată de un chirurg cu experiență în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conține o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conținutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum

urmează:

- a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.
- b) Identificarea poziției deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.
- c) Se efectuează o toaletă viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiureță metalică.
- d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

**După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor pași:
*Tehnica de administrare:***

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea:

- a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.
- b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.
- c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă ușor flaconul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac convențional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând 2.

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirație, pentru a evita administrarea intravasculară.

a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flacon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel.

V. _

Contraindicații:

- **Mai mult de 2 leziuni interne și mai mult de 3 leziuni externe;**
- **Fistulă recto-vaginală;**
- **Stenoză anală sau rectală;**
- **Inflamații active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulcerățiilor superficiale sau profunde);**
- **Prezența colecțiilor (abceselor) > 2 cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;**
- **Pacienții care au avut în antecedente intervenții chirurgicale altele în afară de drenaj sau seton;**
- **Pacienții care au primit corticoterapie cu mai puțin de 4 săptămâni înainte de procedură**
- **Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienți**
- **Sarcină sau alăptare**

VI. _

Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu darvadstrocel

(1) Eficiența tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 și va fi definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate și absența colectării, confirmată prin RMN)

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

(2) Pacienții care nu au obținut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluați din punct de vedere al eficienței la tratament în săptămâna 52.

(3) În prezent, eficacitatea sau siguranța administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a

fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

VII. _

Monitorizarea efectelor secundare

După administrarea darvadstrocel, pacienții vor fi monitorizați pentru apariția efectelor secundare (ex: abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

VIII. _

Medici prescriptori: decizia de administrare aparține echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

IX. _

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitalicească efectuată de medici chirurghi cu expertiză în patologia anoperineală.

(la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 298 completat de punctul 40. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 300: Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM

I. Definiție

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

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

Boala Gaucher are 3 forme:

1.tip 1;

2.tip 2 (forma acută neuronopată);

3.tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

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

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei Beta glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substituție enzimatică (TSE) și terapia de reducere a substratului (TRS) și este necesar toată viața. În țara noastră, sunt disponibile în prezent două medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum și Velaglucerase) care se administrează intravenos și alte două din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat și Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netratați anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienți cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma ușoară sau medie care nu pot fi suspuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații la TSE). În această situație Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celalt medicament din categoria TRS, disponibil în România), decidând în consecință. Înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1

Tabelul I

Ex. bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. cardio-pulmonare	Calitatea vieții
- Hemoleucogramă: Hemoglobină Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM*** (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL)	1. ECG 2. Rx. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de

- Analiza mutațiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubină (directă și indirectă) gamma GT colinesterază timp de protrombină proteine totale albumină - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritină - Teste opționale: imunoglobuline cantitativ capacitate totală de legare a Fe, Vit. B12		3. DEXA (de coloană lombară și de col femural bilateral)	bine)
---	--	--	-------

Evaluare la stabilirea diagnosticului

1 markeri sensibili ai activității bolii

*** unul dintre cele trei teste**

**** organomegalia se va exprima atât în cm³ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splină = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$**

***** IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.**

II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustat numai pacienții adulți cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, ușoară sau moderată și nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații):

1. Creștere viscerală:

a) Splenomegalie: $\leq 5 \text{ MN}^*$ (forma ușoară); $> 5 \rightarrow \leq 15 \text{ MN}^*$ (forma medie)

*** Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicația menționată sub tabele.**

b) Hepatomegalie: $\leq 1,25 \text{ MN}^*$ (forma ușoară); $> 1,25 \rightarrow \leq 2,5 \text{ MN}^*$ (forma medie)

*** Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicația menționată sub tabele.**

2. Citopenie:

a) Hb scăzută (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) - $< 12 \text{ g/dl} \rightarrow > = 10 \text{ g/dl}$ (forme ușoare); $< 10 \text{ g/dl} \rightarrow > = 9 \text{ g/dl}$ (forme medii)

b) Trombocite $< 150000/\text{mmc} \rightarrow > = 120000/\text{mmc}$ (forme ușoare); $< 120000/\text{mmc} \rightarrow > = 60000/\text{mmc}$ (forme medii)

3. Boală osoasă ușoară/moderată definită prin: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulară.

III. Criterii de excludere a pacienților

1. Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$)

3. Insuficiență hepatică

4. Sarcină și alăptare

IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru care pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netratați anterior. Pacienții care au contraindicații la terapia de substituție enzimatică sau la care terapia de substituție enzimatică nu a demonstrat îmbunătățirea statusului clinic pot fi tratați cu Miglustat în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei și la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienții cu un clearance al creatininei ajustat la 30-50 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$ administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi.

V. Monitorizarea pacienților

(1) _

Intervalele de monitorizare a pacienților cu boală Gaucher tip I ușoară sau moderată se vor

efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

1. Anemia:

- hemoglobina trebuie să crească:

-- ≥ 11 g/dl (la femei);

-- ≥ 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia:

- fără sindrom hemoragipar spontan;

- trombocitele trebuie să crească:

-- de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);

-- la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia

- obținerea unui volum hepatic = $1-1,5 \times N^1$)

Notă:

¹) multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$

4. Splenomegalia

- obținerea unui volum splenic $\leq 2-8 \times N^2$)

Notă:

²) multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

5. Dureri osoase

- absente

6. Crize osoase

- absente

7. Ameliorare netă a calității vieții

(2) Tabelul II - Evaluare în cursul monitorizării

Parametru	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucogramă		
Hb	X	X
Nr. Trombocite	X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc. ¹) ACE Fosfatază acidă tartrat rezistentă		X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*		
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X
Evaluarea bolii osoase		
1. IRM ** (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)		X
2. Rgr.: - femur (AP - bilateral)		X
- coloana vertebrală (LL)		X
		X
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X
Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X
Teste bio-umorale***	X	
Calitatea vieții		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)		X

¹ markeri sensibili ai activității bolii

* organomegalia se va exprima atât în cm^3 cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splină = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

** IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

*** A se vedea în tabelul nr. I

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

(1) _

1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continue tratamentul:

- diaree (raportată la 80% dintre pacienți), flatulență și dureri abdominale.
- tremor (raportat la 37% dintre pacienți)
- scădere în greutate (raportată la 8% dintre pacienți).

2. Evoluție nefavorabilă a bolii sub tratament

3. Lipsa de complianță la tratament.

(2) În situația întreruperii tratamentului cu Miglustat se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.

VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea pacienților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 299 completat de punctul 41. din anexa 1 din Ordinul 866/2020)

CAPITOLUL 301: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (N03AX23): DCI DCI BRIVARACETAMUM

*) **ATENȚIE!** Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani

2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

II. Condiționare: comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg

III. Mod de inițiere tratament:

1. Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neuropediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulți sau neuropediatri la fiecare 6 luni.

2. Doza terapeutică este considerată între 50 și 200 mg/zi administrată în două prize la interval de 12 ore

3. Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale

IV. Urmărire terapeutică:

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

Întreruperea definitivă a tratamentului va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): vertij, somnolență,

- frecvente ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă

- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1\%$): neutropenie, ideatie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

V. Populații speciale:

Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze

Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză

Insuficiența hepatică: Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate

Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.

Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

VI. Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

VII. Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

VIII. Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

IX. Interacțiuni cu ale medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 300 completat de punctul 42. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

CAPITOLUL 302: Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE

***) ATENȚIE! Potrivit art. II din Ordinul nr. 866/649/2020, modificările care urmează intră în vigoare la data de 1 iunie 2020.**

1. Indicații terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficiența de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintetaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil- glutamat (NAG), activator esențial al CPS1 și al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

Doze și mod de administrare

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.

- 9,9 - 13,0 g/m²/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

2. Criterii de tratament

Diagnosticul unei tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esențial hiperamoniemia. Diagnosticul acestor deficiențe este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentației proteice și se manifestă prin refuzul alimentației, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar și copilul mic, manifestările clinice obișnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitația, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolență, comă. Diagnosticul clinic este susținut de testarea aminoacizilor plasmatici și urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea în evidență a mutației specifice fiecărei deficiențe).

Tratamentul este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viață) și, de asemenea, la pacienții cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parțial, manifestat după prima lună de viață).

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriționist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulții și la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate și pentru pacienții cu disfagie.

3. Monitorizare terapeutică: concentrațiile plasmatiche de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la niveluri mai mici de 1000 micromol/l.

Abordarea terapeutică nutrițională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conținut redus de proteine și în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați cu deficit neonatal de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m²/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m²/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantități mari de apă.

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului.**
- creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului.**
- creștere ponderală.**

4. Contraindicații

- Sarcina**
- Alăptarea**
- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.**

5. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienții cu disfagie datorită riscului potențial de ulceratie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conține 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenți cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă.

În consecință Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală gravă, și în stările clinice în care apar retenție de sodiu și edeme.

Deoarece metabolismul și excreția fenilbutiratului de sodiu se desfășoară la nivelul ficatului și

rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienți, chiar și în timpul terapiei. Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

6. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

7. Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puțin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetență

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puțin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie

Mai puțin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruație neregulată

8. Durata tratamentului

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viața (sau până la realizarea transplantului de ficat)

Înteruperea tratamentului se face numai în situația în care apar reacții adverse severe.

9. Prescriptori: medicii din specialitatea endocrinologie și pediatrie.

▶ (la data 27-mai-2020 anexa 1, partea 2, capitolul 301 completat de punctul 43. din anexa 1 din [Ordinul 866/2020](#))

ANEXA nr. 2:

CAPITOLUL 1: SUBLISTA A - MEDICAMENTE CU NIVEL DE COMPENSARE 90% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

1. A02BA02 RANITIDINUM

NOTĂ: Terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BA02 RANITIDINUM CAPS. 150 mg

ULCORAN 150 mg EUROPHARM SA

A02BA02 RANITIDINUM COMPR. 150 mg

RANITIDIN 150 mg ARENA GROUP SA

RANITIDINA 150 mg 150 mg MAGISTRA C&C

A02BA02 RANITIDINUM COMPR. EFF. 150 mg
DIGEN EFF 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
A02BA02 RANITIDINUM COMPR. FILM. 150 mg
GERTOCALM 150 mg FARAN LABORATORIES S.A.
RANITIDIN 150 mg 150 mg AC HELCOR SRL
RANITIDINA 150 mg 150 mg FILDAS TRADING SRL
RANITIDINA ANTIBIOTICE 150 mg 150 mg ANTIBIOTICE SA
RANITIDINA LPH 150 mg 150 mg LABORMED PHARMA SA
ZANTAC 150 mg 150 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.
A02BA02 RANITIDINUM SOL. INJ. 25 mg/ml
ARNETIN 25 mg/ml MEDOCHEMIE LTD.
ZANTAC SOLUȚIE INJECTABILĂ 25 mg/ml GLAXO WELLCOME UK LTD.
A02BA02 RANITIDINUM COMPR. FILM. 300 mg
RANITIDIN 300 mg 300 mg AC HELCOR SRL
RANITIDINA 300 mg 300 mg FILDAS TRADING SRL
RANITIDINA LPH 300 mg 300 mg LABORMED PHARMA SA

2. A02BA03 FAMOTIDINUM

NOTĂ: Terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BA03 FAMOTIDINUM COMPR. FILM. 10 mg
FAMODAR ABR 10 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
A02BA03 FAMOTIDINUM COMPR. FILM. 20 mg
FAMODAR 20 20 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
FAMODIN 20 20 mg AC HELCOR PHARMA SRL
FAMOTAK 20 mg SEDICO IMPEX S.R.L.
QUAMATEL® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER PLC
A02BA03 FAMOTIDINUM COMPR. FILM. 20 mg
FAMODAR 20 20 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
FAMODIN 20 20 mg AC HELCOR PHARMA SRL
FAMOTAK 20 mg SEDICO IMPEX S.R.L.
QUAMATEL® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER PLC
A02BA03 FAMOTIDINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 20 mg
QUAMATEL® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER PLC
A02BA03 FAMOTIDINUM COMPR. FILM. 40 mg
FAMODAR 40 40 mg DAR AL DAWA PHARMA SRL
FAMODIN 40 40 mg AC HELCOR PHARMA SRL
FAMOTAK 40 mg SEDICO IMPEX S.R.L.
FAMOTIDINA ZENTIVA 40 mg 40 mg ZENTIVA S.A.
GASTROSIDIN 40 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
QUAMATEL® 40 mg 40 mg GEDEON RICHTER PLC

3. A02BA04 NIZATIDINUM

NOTĂ: Terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BA04 NIZATIDINUM CAPS. 150 mg
NIZATIDIN 150 mg 150 mg VIM SPECTRUM SRL
NIZATIDINA LAROPHARM 150 mg 150 mg LAROPHARM S.R.L.

4. A02BC01 OMEPRAZOLUM

NOTĂ: Terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* trebuie avută în vedere înaintea inițierii tratamentului ulcerului peptic cu acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A02BC01 OMEPRAZOLUM CAPS. GASTROREZ. 10 mg
ORTANOL® S 10 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian. Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice ale concentrației de 10 mg.

A02BC01 OMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 10 mg
LOSEC MUPS 10 mg 10 mg ASTRAZENECA AB
A02BC01 OMEPRAZOLUM CAPS GASTROREZ. 20 mg
HELICID 20 20 mg ZENTIVA AS
OMEPRAZOL 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
OMEPRAZOL BIOFARM 20 mg 20 mg BIOFARM S.A.
OMEPRAZOL LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA
OMEPRAZOL TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA S.A.
OMERAN 20 20 mg EUROPHARM SA
OMEZ 20 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
ORTANOL® 20 mg 20 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ULTOP 20 mg KRKA D.D.

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian

Prescriere limitată: Sclerodermia esofagului.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal la pacienții în tratament cu AINS pe termen lung și care prezintă factori de risc gastrointestinal.

NOTĂ: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrațiilor de 20 mg.

A02BC01 OMEPRAZOLUM CAPS. ENTER. 20 mg
RISEK 20 mg GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
A02BC01 OMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 20 mg
LOSEC MUPS 20 mg 20 mg ASTRAZENECA AB
OMEDAR® 20 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
A02BC01 OMEPRAZOLUM CAPS. GASTROREZ. 40 mg
OMERAN 40 40 mg EUROPHARM SA
ORTANOL® 40 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ULTOP 40 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian

Prescriere limitată: Sclerodermia esofagului.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

NOTĂ: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrațiilor de 40 mg.

5. A02BC03 LANSOPRAZOLUM

A02BC03 LANSOPRAZOLUM CAPS. GASTROREZ. 15 mg
LEVANT 15 mg 15 mg RANBAXY UK LTD.
Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian
A02BC03 LANSOPRAZOLUM CAPS. GASTROREZ. 30 mg
LANZAP 30 mg 30 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
LANZUL 30 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
LEVANT 30 mg 30 mg RANBAXY UK LTD.

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison.

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal la pacienții în tratament cu AINS pe termen lung și care prezintă factori de risc gastrointestinal.

NOTĂ: Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 30 mg.

6. A03AA04 MEBEVERINUM

A03AA04 MEBEVERINUM CAPS. ELIB. PREL. 200 mg
DUSPATALIN® 200 mg 200 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

7. A03AA05 TRIMEBUTINUM

A03AA05 TRIMEBUTINUM COMPR. 100 mg
COLOBUTINE® 100 mg LAB. FOURNIER SA

COLPERIN 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
PROMEBUTIN® 100 mg 100 mg TERAPIA SA
TRIMEBUTIN 100 100 mg MAGISTRA C&C
A03AA05 TRIMEBUTINUM COMPR. FILM. 100 mg
DEBRIDAT 100 mg 100 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
A03AA05 TRIMEBUTINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 24 mg/5 ml
DEBRIDAT 24 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
A03AA05 TRIMEBUTINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 300 mg
IBUTIN® 300 mg 300 mg ZENTIVA SA

8. A03AD01 PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM
A03AD01 PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM COMPR. 100 mg
PAPAVERINA 100 mg 100 mg SINTOFARM SA
A03AD01 PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM COMPR. 200 mg
PAPAVERINA 200 mg FARMACOM SA

9. A03FA01 METOCLOPRAMIDUM
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM COMPR. 10 mg
METOCLOPRAMID 10 mg SLAVIA PHARM SRL
METOCLOPRAMID 10 mg 10 mg TERAPIA SA
N-METOCLOPRAMID 10 mg MEDUMAN SA
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM SIROP 1 mg/5 ml
METOCLOPRAMID BIOFARM 1 mg/5 ml 1 mg/5 ml BIOFARM S.A.
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM SOL. INJ. 5 mg/ml
METOCLOPRAMID 10 mg 5 mg/ml TERAPIA SA
A03FA01 METOCLOPRAMIDUM PIC. ORALE-SOL. 7 mg/ml
METOCLOPRAMID 7 mg/ml BIOFARM SA

10. A03FA03 DOMPERIDONUM
A03FA03 DOMPERIDONUM COMPR. FILM. 10 mg
MOTILIUM 10 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
MOTILIUM 10 mg 10 mg TERAPIA SA

11. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM*
NOTĂ: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.
A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 250 mg
URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH
URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

12. A06AD11 LACTULOSUM
Prescriere limitată: Tratamentul encefalopatiei cronice porto-sistemice
Tratamentul constipației la pacienții neoplazici.
A06AD11 LACTULOSUM LICHID ORAL 66.7%
DUPHALAC® 66.7% SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 66.7%
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM SOL. ORALĂ 670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 66.7%
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM SOL. ORALĂ 670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 66.7%
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM SOL. ORALĂ 670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM LICHID ORAL 66.7%
DUPHALAC® 66.7% SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 65%
LACTULOSE 65% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

13. A07AA02 NYSTATINUM

A07AA02 NYSTATINUM COMPR. FILM. 500.000ui
NISTATINA 500.000ui ANTIBIOTICE SA
A07AA02 NYSTATINUM COMPR. FILM. 500000ui
STAMICIN® 500000 U.I. 500000ui ZENTIVA SA

14. A07EC01 SULFASALAZINUM

A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. 500 mg
SALAZIDIN 500 mg AC HELCOR SRL
A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 500 mg
SULFASALAZIN EN 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

15. A07EC02 MESALAZINUM**

A07EC02 MESALAZINUM SUPOZ. 1 g
PENTASA 1 g FERRING A/S
Prescriere limitată: Episod acut de proctita ulcerativă formă moderată
NOTĂ: A nu se administra în tratamentul bolii Crohn.
A07EC02 MESALAZINUM COMPR. GASTROREZ. 250 mg
SALOFALK 250 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranță la sulfasalazinum
Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care exista hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care exista intoleranță la sulfasalazinum
A07EC02 MESALAZINUM SUPOZ. 250 mg
SALOFALK® 250 mg 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH
Prescriere limitată: Episod acut de proctita ulcerativă formă moderată
A07EC02 MESALAZINUM SUSP. RECTALA 4 g/60 ml
SALOFALK 4 g/60 ml 4 g/60 ml DR. FALK PHARMA GMBH
Cod restricție 1707: Episod acut de colita ulcerativă formă moderată
A07EC02 MESALAZINUM COMPR. ELIB. PREL. 500 mg
PENTASA 500 mg FERRING A/S
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranță la sulfasalazinum
Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care exista hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care există intoleranță la sulfasalazinum
A07EC02 MESALAZINUM COMPR. GASTROREZ. 500 mg
SALOFALK 500 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE 500 mg DR. FALK PHARMA GMBH
Cod restricție 1708: Colita ulcerativă asociată cu hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 1709: Colita ulcerativă asociată cu intoleranță la sulfasalazinum
Cod restricție 2268: Boala Crohn în cazul în care exista hipersensibilitate la sulfonamide
Cod restricție 2269: Boala Crohn în cazul în care exista intoleranță la sulfasalazinum
A07EC02 MESALAZINUM SUPOZ. 500 mg
SALOFALK® 500 mg 500 mg DR. FALK PHARMA GMBH
Prescriere limitată: Episod acut de proctita ulcerativă formă moderată

16. B01AA07 ACENOCUMAROLUM

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 2 mg
TROMBOSTOP 2 mg 2 mg TERAPIA SA
B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 4 mg
SINTROM® 4 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

17. B01AC05 TICLOPIDINUM (1)

B01AC05 TICLOPIDINUM COMPR. FILM. 250 mg
IPATON 250 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
TICLID® 250 mg 250 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE
TICLODIN 250 mg AC HELCOR SRL
TICLOPIDIN SANDOZ 250 mg HEXAL AG

Cod restricție 1719: Prevenția recurenței accidentului vascular ischemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric de episoade ischemice cerebrovasculare în timpul terapiei cu doze reduse de aspirină

Cod restricție 1720: Prevenția recurenței accidentului vascular ischemic sau a accidentului ischemic

tranzitor la pacienții la care terapia cu doze reduse de aspirină prezintă un risc major (inacceptabil) de sângerare gastrointestinală;

Cod restricție 1721: Prevenția recurenței accidentului vascular ischemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric de reacție anafilactică, urticarie sau astm bronșic în decurs de 4 ore de la administrarea de aspirina, alți salicilați sau AINS

Neutropenia severă este un efect advers comun în primele luni de terapie. Monitorizarea hematologică se impune la începutul tratamentului și apoi la fiecare două săptămâni în primele patru luni de tratament.

18. B02BA01 PHYTOMENADIONUM

B02BA01 PHYTOMENADIONUM SOL. INJ. 10 mg/ml

FITOMENADION 10 mg/ml 10 mg/ml TERAPIA SA

19. B03AA07 FERROSI SULFAS

B03AA07 FERROSI SULFAS COMPR. ELIB. PREL. 105 mg

FERROGRADUMET® 105 mg TEOFARMA SRL

B03AA07 FERROSI SULFAS DRAJ. ELIB. PREL. 80 mg

TARDYFERON 80 mg 80 mg LAB. PIERRE FABRE

B03AA07 FERROSI SULFAS COMPR.FILM.ELIB.PREL

FERRO-GRADUMET POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.

20. B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT COMPR. MAST. 100 mg

MALTOFER 100 mg VIFOR FRANCE S.A.

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT SIROP 10 mg/ml

FERRUM HAUSMANN® 10 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT SIROP 50 mg/5 ml

FERGLUROM 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml BIOFARM S.A.

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT PICĂTURI ORALE-SOL. 5%

PHARMA-FERRUM® 5% TERAPIA SA

B03AB05 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) POLIMALTOZAT PICĂTURI ORALE-SOL. 50 mg/ml

FERRUM HAUSMANN® 50 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

21. B03AEN1 COMBINAȚII (FERROSI SULFAS + ACIDUM ASCORBICUM)

B03AEN1 COMBINAȚII (FERROSI SULFAS + ACIDUM ASCORBICUM) COMPR. FILM.

SORBIFER DURULES EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

22. B03BB01 ACIDUM FOLICUM

B03BB01 ACIDUM FOLICUM COMPR. FILM. 5 mg

ACIFOL 5 mg 5 mg ZENTIVA S.A.

23. C01AA05 DIGOXINUM

C01AA05 DIGOXINUM SOL. ORALĂ 0.05 mg/ml

LANOXIN SOLUȚIE ORALĂ 0.05 mg/ml THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

C01AA05 DIGOXINUM COMPR. 0.25 mg

DIGOXIN 0,25 mg 0.25 mg ZENTIVA S.A.

C01AA05 DIGOXINUM SOL. INJ. 0.5 mg/ml

DIGOXIN 0,5 mg/2 ml 0.5 mg/ml ZENTIVA S.A.

24. C01BA01 CHINIDINI SULFAS

C01BA01 CHINIDINI SULFAS COMPR. 200 mg

CHINIDINA LAROPHARM 200 mg 200 mg LAROPHARM SRL

CHINIDINA SULFAT 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

25. C01BC03 PROPAFENONUM

C01BC03 PROPAFENONUM COMPR. 150 mg

PROPAFENONA 150 mg 150 mg ARENA GROUP SA

C01BC03 PROPAFENONUM COMPR. FILM. 150 mg

PROPAFENON AL 150 150 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG

PROPAFENON SANDOZ 150 mg 150 mg HEXAL AG

RYTMONORM® 150 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

C01BC03 PROPAFENONUM SOL. INJ. 70 mg/20 ml

RYTMONORM 70 mg/20 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

26. C01BD01 AMIODARONUM

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor de ritm severe care nu răspund la alte terapii sau când alte

antiaritmice nu pot fi folosite: a) tahiaritmii asociate sindromului Wolff-Parkinson-White;.b) flutter/fibrilație atrială, atunci când alte antiaritmice nu pot fi folosite; c) toate tahiaritmiile paroxistice, incluzând tahicardii supraventriculare, tahicardii ventriculare și nodale, fibrilație ventriculară, atunci când alte antiaritmice nu pot fi folosite.

Există dovezi că amiodarona poate produce toxicitate frecventă și potențial severă. Se recomandă monitorizarea periodică a funcțiilor hepatice și tiroidiene.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C01BD01 AMIODARONUM COMPR. 200 mg

AMIODARONA 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

AMIODARONA LPH 200 mg 200 mg LABORMED PHARMA SA

DARITMIN® 200 mg 200 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

SEDACORON® 200 mg EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

C01BD01 AMIODARONUM COMPR. DIVIZ. 200 mg

CORDARONE 200 mg 200 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

27. C01DA02 NITROGLYCERINUM

C01DA02 NITROGLYCERINUM SPRAY SUBLINGUAL 0.4 mg/doza

NITROMINT 0.4 mg/doza EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

NOTĂ: Sprayul nu trebuie inhalat.

C01DA02 NITROGLYCERINUM COMPR. SUBLING. 0.5 mg

NITROGLICERINA 0,5 mg 0.5 mg ZENTIVA SA

C01DA02 NITROGLYCERINUM COMPR. ELIB. PREL. 2.6 mg

NITROMINT 2,6 mg 2.6 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

C01DA02 NITROGLYCERINUM SIST. TERAP. TRANSDERM. 25 mg

NITRODERM® TTS 5 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

28. C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS

C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS COMPR. 10 mg

ISOSORBIDE DINITRATE 10 mg 10 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS CAPS. ELIB. PREL. 20 mg

DINITER SR 20 mg 20 mg TERAPIA SA

C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS COMPR. ELIB. PREL. 20 mg

ISODINIT® RETARD 20 mg BALKAN PHARMA DUPNITZA AD

C01DA08 ISOSORBIDI DINITRAS CAPS. ELIB. PREL. 40 mg

DINITER SR 40 mg 40 mg TERAPIA SA

29. C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS

C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS CAPS. ELIB. PREL. 40 mg

OLICARD 40 mg RETARD 40 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS CAPS. ELIB. PREL. 60 mg

OLICARD 60 mg RETARD 60 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

C01DA14 ISOSORBIDI MONONITRAS COMPR. FILM. ELIB. PREL. 60 mg

MONONITRON® EP 60 mg 60 mg ZENTIVA S.A

30. C01EA01 ALPROSTADILUM * Protocol: C002I**

C01EA01 ALPROSTADILUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 µg

ALPROSTADIL "PINT" 20 µg 20 µg PINT-PHARMA GMBH

C01EA01 ALPROSTADILUM LIOF. PT. SOL. PERF. 20 µg

VASAPROSTAN 20 20 µg SCHWARZ PHARMA AG

31. C01EB15 TRIMETAZIDINUM

C01EB15 TRIMETAZIDINUM CAPS. 20 mg

TRIMETAZIDIN 20 mg 20 mg VIM SPECTRUM SRL

C01EB15 TRIMETAZIDINUM COMPR. FILM. 20 mg

DILATAN 20 mg 20 mg TERAPIA SA

MODUXIN® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDOZONE 20 mg 20 mg OZONE LABORATORIES LTD.

PREDUCTAL® 20 mg LES LAB. SERVIER IND.

TRIMETAZIDINA LPH® 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA

TRIVEDON 20 20 mg CIPLA (UK) LIMITED

C01EB15 TRIMETAZIDINUM DRAJ. 20 mg

TRIMETAZIDINA 20 mg 20 mg TERAPIA SA
C01EB15 TRIMETAZIDINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 35 mg
DILATAN MR 35 mg 35 mg TERAPIA SA
PREDUCTAL MR 35 mg 35 mg LES LAB. SERVIER IND.
TRIMETAZIDINA LPH® 35 mg 35 mg LABORMED PHARMA SA

32. C02AB01 METHYLDOPUM

C02AB01 METHYLDOPUM COMPR. 250 mg
DOPEGYT 250 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

33. C02AC01 CLONIDINUM

C02AC01 CLONIDINUM COMPR. 0.15 mg
CLONIDINA 0,15 mg 0.15 mg ARENA GROUP SA
CLONIDINA SINTOFARM 0,15 mg 0.15 mg SINTOFARM SA

34. C02CA04 DOXAZOSINUM

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE 1 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 1 1 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 1 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE 2 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 2 2 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg 2 mg HEXAL AG
KAMIREN 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 2 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE 4 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 4 4 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 4 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. ELIB. MODIF. 4 mg
CARDURA XL 4 mg 4 mg PFIZER H.C.P. CORPORATION
C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 4 mg
KAMIREN XL 4 mg 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE 1 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 1 1 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 1 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE 2 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 2 2 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg 2 mg HEXAL AG
KAMIREN 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 2 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. 4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE 4 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL 4 4 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 4 mg MEDOCHEMIE LTD.

C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. ELIB. MODIF. 4 mg
CARDURA XL 4 mg 4 mg PFIZER H.C.P. CORPORATION
C02CA04 DOXAZOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 4 mg
KAMIREN XL 4 mg 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

35. C03AA03 HYDROCHLOROTHIAZIDUM

C03AA03 HYDROCHLOROTHIAZIDUM COMPR. 25 mg
NEFRIX 25 mg 25 mg ZENTIVA SA

36. C03BA11 INDAPAMIDUM

C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 1,5 mg
IMPAMID SR 1,5 mg 1,5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
INDATER SR 1,5 mg 1,5 mg TERAPIA SA
C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 1.5 mg
INDAPAMID SR 1,5 mg LAROPHARM 1.5 mg LAROPHARM SRL
C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. ELIB. PREL. 1.5 mg
INDAPAMID MCC 1,5 mg 1.5 mg MAGISTRA C&C SRL
C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 1.5 mg
INDAPAMID LPH® 1,5 mg 1.5 mg LABORMED PHARMA SA
RAWEL SR 1,5 mg 1.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TERTENSIF® SR 1.5 mg LES LAB. SERVIER IND.
C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. 2.5 mg
IMPAMID® 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
C03BA11 INDAPAMIDUM COMPR. FILM. 2.5 mg
INDAPAMID LPH® 2,5 mg 2.5 mg LABORMED PHARMA SA
INDAPAMIDE 2,5 mg 2.5 mg HEMOFARM S.R.L.
INDATER® 2,5 mg 2.5 mg TERAPIA SA

37. C03CA01 FUROSEMIDUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului
C03CA01 FUROSEMIDUM SOL. INJ. 10 mg/ml
FUROSEMID 20 mg/2 ml 10 mg/ml ZENTIVA SA
C03CA01 FUROSEMIDUM COMPR. 40 mg
FUROSEMID ARENA 40 mg 40 mg ARENA GROUP S.A.
FUROSEMID EEL 40 mg BIO EEL SRL
FUROSEMID LPH 40 mg 40 mg LABORMED PHARMA SA
FUROSEMID MCC 40 mg 40 mg MAGISTRA C&C SRL
FUROSEMID SLAVIA 40 mg SLAVIA PHARM SRL
FUROSEMID ZENTIVA 40 mg ZENTIVA SA

38. C03DA01 SPIRONOLACTONUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.
Femeile la vârsta fertilă la care s-a inițiat tratament cu spironolactonă trebuie să ia măsuri adecvate de contracepție.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului
C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 100 mg
VEROSPIRON 100 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. 25 mg
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg BIO EEL SRL
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 25 mg
ALSPIRON 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg TERAPIA SA
C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 50 mg
VEROSPIRON 50 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 50 mg
ALSPIRON 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL

39. C03EB01 COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM + FUROSEMIDUM)

C03EB01 COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM + FUROSEMIDUM) CAPS.
DIUREX 50 TERAPIA SA

40. C04AD03 PENTOXIFYLLINUM

C04AD03 PENTOXIFYLLINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg
ANGIOPENT 400 mg 400 mg AC HELCOR PHARMA SRL
PENTOXI RETARD 400 mg 400 mg TERAPIA SA
C04AD03 PENTOXIFYLLINUM DRAJ. ELIB. PREL. 400 mg
TRENTAL® 400 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
C04AD03 PENTOXIFYLLINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 600 mg

ANGIOPENT 600 mg 600 mg AC HELCOR PHARMA SRL

41. C07AA05 PROPANOLOLUM

C07AA05 PROPANOLOLUM COMPR. 10 mg

N-PROPANOLOL 10 mg 10 mg SC MEDUMAN SA

PROPANOLOL 10 mg BIO EEL SRL

PROPANOLOL 10 mg 10 mg SINTOFARM SA

C07AA05 PROPANOLOLUM COMPR. 40 mg

PROPANOLOL 40 mg 40 mg SINTOFARM SA

PROPANOLOL EEL 40 mg 40 mg BIO EEL SRL

42. C07AA07 SOTALOLUM

Prescriere limitată: Tratamentul aritmiilor ventriculare severe.

Tratamentul aritmiilor supraventriculare.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare denumirii comune internaționale.

C07AA07 SOTALOLUM COMPR. 160 mg

ALS-SOTALOL 160 mg 160 mg ALSIFCOM INTERMED SRL

DAROB® 160 mg 160 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

SOTAGAMMA 160 160 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

SOTALOL AL 160 160 mg ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

C07AA07 SOTALOLUM COMPR. 80 mg

ALS-SOTALOL 80 mg 80 mg ALSIFCOM INTERMED SRL

DAROB® 80 mg 80 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

SOTAGAMMA 80 80 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

43. C07AB02 METOPROLOLUM

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 100 mg

BETAPROL 100 mg 100 mg AC HELCOR PHARMA SRL

BLOXAN 100 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

EGILOK 100 mg 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

METOPRO TAD 100 100 mg TAD PHARMA GMBH

METOPROLOL 100 mg 100 mg MAGISTRA C&C SRL

METOPROLOL AL 100 100 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG

METOPROLOL LPH 100 mg 100 mg LABORMED PHARMA SA

METOPROLOL MEDICO UNO 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.

METOPROLOL TERAPIA 100 mg 100 mg TERAPIA SA

VASOCARDIN® 100 100 mg SLOVAKOFARMA

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg

METOPROLOL RETARD 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg

BETALOC® ZOC 100 mg 100 mg ASTRAZENECA AB

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 190 mg

METOSUCCINAT SANDOZ 190 mg 190 mg HEXAL AG

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg

VASOCARDIN® SR 200 200 mg ZENTIVA AS

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 25 mg

EGILOK 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

METOPROLOL 25 mg 25 mg ARENA GROUP S.A.

METOPROLOL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA

METOPROLOL MEDICO UNO 25 mg 25 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 47.5 mg

METOSUCCINAT SANDOZ 47,5 mg 47.5 mg HEXAL AG

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 50 mg

BETAPROL 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL

EGILOK 50 mg 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

METOPRO TAD 50 50 mg TAD PHARMA GMBH

METOPROLOL 50 mg 50 mg MAGISTRA C&C SRL

METOPROLOL AL 50 50 mg ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

METOPROLOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
METOPROLOL MEDICO UNO 50 mg 50 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
METOPROLOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA SA
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 50 mg
BETALOC® ZOC 50 mg 50 mg ASTRAZENECA AB
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 95 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 95 mg 95 mg HEXAL AG

44. C07AB03 ATENOLOLUM

C07AB03 ATENOLOLUM COMPR. 100 mg
ATECOR 100 mg WIN-MEDICARE LTD.
ATENOCOR 100 mg 100 mg AC HELCOR SRL
ATENOLOL 100 mg 100 mg ARENA GROUP SA
ATENOLOL LPH 100 mg 100 mg LABORMED PHARMA SA
C07AB03 ATENOLOLUM COMPR. FILM. 100 mg
ATENOLOL 100 mg 100 mg TERAPIA SA
ATENOLOL 100 mg MEDO 100 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
VASCOTEN 100 mg MEDOCHEMIE LTD.
C07AB03 ATENOLOLUM COMPR. 50 mg
ATENOCOR 50 mg 50 mg AC HELCOR SRL
ATENOLOL 50 mg 50 mg SLAVIA PHARM SRL
ATENOLOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
C07AB03 ATENOLOLUM COMPR. FILM. 50 mg
ATENOLOL 50 mg 50 mg TERAPIA SA

45. C07AB05 BETAXOLOLUM

C07AB05 BETAXOLOLUM COMPR. FILM. 20 mg
BETAC 20 mg MEDOCHEMIE LTD.
LOKREN 20 mg 20 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

46. C07AB07 BISOPROLOLUM

C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. 10 mg
BISOBLOCK 10 mg 10 mg KERI PHARMA GENERICS LTD.
C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. FILM. 10 mg
BISOGAMMA® 10 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
BISOTENS 10 mg 10 mg ANTIBIOTICE S.A.
CONCOR 10 mg 10 mg MERCK KGAA
C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. FILM. 2.5 mg
CONCOR COR 2,5 mg 2.5 mg MERCK KGAA
C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. 5 mg
BISOBLOCK 5 mg 5 mg KERI PHARMA GENERICS LTD.
C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. FILM. 5 mg
BISOGAMMA® 5 5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
BISOTENS 5 mg 5 mg ANTIBIOTICE S.A.
CONCOR 5 mg 5 mg MERCK KGAA

47. C07AG02 CARVEDILOLUM

C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 12,5 mg
CARVEDILOL SANDOZ 12,5 mg HEXAL AG
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 12.5 mg
ATRAM 12,5 12.5 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL 12,5 mg 12.5 mg VIM SPECTRUM SRL
CARVEDILOL HELCOR 12,5 mg 12.5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CARVEDILOL LPH 12,5 mg 12.5 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL TEVA 12,5 mg 12.5 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 12.5 mg KRKA D.D.
DILATREND® 12,5 mg 12.5 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON® 12,5 mg 12.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 12.5 mg
CARVEDIGAMMA 12,5 mg 12.5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 25 mg
ATRAM 25 25 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL HELCOR 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CARVEDILOL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL SANDOZ 25 mg HEXAL AG
CARVEDILOL TEVA 25 mg 25 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 25 mg KRKA D.D.
DILATREND® 25 mg 25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON® 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 25 mg
CARVEDIGAMMA 25 mg 25 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 3.125 mg
CORYOL® 3,125 mg 3.125 mg KRKA D.D.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 6.25 mg
ATRAM 6,25 6.25 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL 6,25 mg 6.25 mg VIM SPECTRUM SRL
CARVEDILOL LPH 6,25 mg 6.25 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL SANDOZ 6.25 mg HEXAL AG
CARVEDILOL TEVA 6,25 mg 6.25 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 6.25 mg KRKA D.D.
DILATREND® 6,25 mg 6.25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON 6,25 mg 6.25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 6.25 mg
CARVEDIGAMMA 6,25 mg 6.25 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

48. C08CA01 AMLODIPINUM

C08CA01 AMLODIPINUM COMPR. 10 mg
ALAZUR 10 mg 10 mg OZONE LABORATORIES BV
AMLO TAD 10 mg 10 mg TAD PHARMA GMBH
AMLODIPIN 10 mg 10 mg VIM SPECTRUM SRL
AMLODIPINE-TEVA 10 mg 10 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
AMLOHEXAL 10 mg 10 mg HEXAL AG
NORVASC 10 mg 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
STAMLO M 10 mg 10 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
TENOX® 10 10 mg KRKA D.D.
VASOREX 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA S.A.
C08CA01 AMLODIPINUM COMPR. 5 mg
ALAZUR 5 mg 5 mg OZONE LABORATORIES BV
AMLO TAD 5 mg 5 mg TAD PHARMA GMBH
AMLODIPIN 5 mg 5 mg VIM SPECTRUM SRL
AMLODIPINE-TEVA 5 mg 5 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
AMLOHEXAL 5 mg 5 mg HEXAL AG
NORVASC 5 mg 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
STAMLO M 5 mg 5 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
TENOX® 5 5 mg KRKA D.D.
VASOREX 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA S.A.

49. C08CA02 FELODIPINUM

C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 10 mg
FELODIPIN AL 10 RETARD 10 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. PREL. 10 mg
PLENDIL 10 mg ASTRAZENECA AB
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 10 mg
SISTAR 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 10 mg
AURONAL 10 mg 10 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
MIVARA 10 mg 10 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
PRESID® 10 mg 10 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 2.5 mg
FELODIPIN AL 2,5 RETARD 2.5 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. PREL. 2.5 mg
PLENDIL 2.5 mg ASTRAZENECA AB
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 2.5 mg
SISTAR 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 2.5 mg
AURONAL 2,5 mg 2.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
PRESID® 2,5 mg 2.5 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 5 mg
FELODIPIN AL 5 RETARD 5 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. ELIB. PREL. 5 mg
PLENDIL 5 mg ASTRAZENECA AB
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 5 mg
SISTAR 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
C08CA02 FELODIPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 5 mg
AURONAL 5 mg 5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
MIVARA 5 mg 5 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
PRESID® 5 mg 5 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

50. C08CA05 NIFEDIPINUM

C08CA05 NIFEDIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 20 mg
ADALAT CR 20 20 mg BAYER HEALTHCARE AG
C08CA05 NIFEDIPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 20 mg
ADALAT® RETARD 20 mg BAYER HEALTHCARE AG
NIFEDIPIN RETARD TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA SA
C08CA05 NIFEDIPINUM DRAJ. 20 mg
EPILAT RETARD 20 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
C08CA05 NIFEDIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 30 mg
ADALAT CR 30 30 mg BAYER HEALTHCARE AG
C08CA05 NIFEDIPINUM COMPR. ELIB. MODIF. 20 mg
ADALAT CR 20 20 mg BAYER HEALTHCARE AG
C08CA05 NIFEDIPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 20 mg
ADALAT® RETARD 20 mg BAYER HEALTHCARE AG
NIFEDIPIN RETARD TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA SA

51. C08DA01 VERAPAMILUM

Efectele de inhibare a funcției miocardice ale acestui medicament se cumulează cu cele ale beta-blocantelor
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C08DA01 VERAPAMILUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 240 mg
ISOPTIN RR 240 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
VEROGALID® ER 240 mg 240 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
C08DA01 VERAPAMILUM COMPR. FILM. 40 mg
ISOPTIN® 40 mg 40 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
VERAPAMIL AL 40 40 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
C08DA01 VERAPAMILUM COMPR. FILM. 80 mg
ISOPTIN® 80 mg 80 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
VERAPAMIL AL 80 80 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG

52. C08DB01 DILTIAZEMUM

Efectele de inhibare a funcției miocardice ale acestui medicament se cumulează cu cele ale beta-blocantelor
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C08DB01 DILTIAZEMUM COMPR. 60 mg
DILTIAZEM ALKALOID 60 mg 60 mg ALKALOID DOO
DILTIAZEM EIPICO 60 mg 60 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
DILTIAZEM LPH 60 mg 60 mg LABORMED PHARMA SA
DILZEM 60 mg 60 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
C08DB01 DILTIAZEMUM COMPR. 90 mg
DILTIAZEM ALKALOID 90 mg 90 mg ALKALOID DOO

C08DB01 DILTIAZEMUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 90 mg
DILZEM 90 mg RETARD 90 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

53. C09AA01 CAPTOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 12,5 mg
CAPTOPRIL MCC 12,5 mg 12,5 mg MAGISTRA C&C
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 12.5 mg
CAPTOPRIL 12,5 mg 12.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 25 mg
CAPTOPRIL-AC 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CAPTOPRIL SINTOFARM 25 mg 25 mg SINTOFARM SA
CAPTOPRIL 25 EEL 25 mg BIO EEL SRL
CAPTOPRIL 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
CAPTOPRIL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA
CAPTOPRIL MCC 25 mg 25 mg MAGISTRA C&C
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 50 mg
CAPTOPRIL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 50 mg
CAPTOPRIL-AC 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CAPTOPRIL 50 EEL 50 mg BIO EEL SRL
CAPTOPRIL 50 mg 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
CAPTOPRIL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
CAPTOPRIL MCC 50 mg 50 mg MAGISTRA C&C

54. C09AA02 ENALAPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA02 ENALAPRILUM SOL. INJ. 1.25 mg/ml
ENAP® 1.25 mg/ml KRKA D.D.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 10 mg
EDNYT® 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 10 mg 10 mg HEXAL AG
ENALA TAD 10 10 mg TAD PHARMA GMBH
ENALAP 10 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
ENALAPRIL 10 mg 10 mg MAGISTRA C&C
ENALAPRIL AL 10 10 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL FABIOL 10 mg 10 mg FABIOL SA
ENALAPRIL LPH 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 10 mg 10 mg SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 10 mg 10 mg TERAPIA SA
ENAM 10 mg 10 mg REPRESENTANTA DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ENAP 10 mg 10 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 2.5 mg
EDNYT® 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 20 mg
EDNYT® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 20 mg 20 mg HEXAL AG
ENALA TAD 20 20 mg TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL 20 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL 20 mg 20 mg MAGISTRA C&C
ENALAPRIL AL 20 20 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL FABIOL 20 mg 20 mg FABIOL SA
ENALAPRIL LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA

ENALAPRIL SANDOZ 20 mg 20 mg SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA SA
ENAP 20 mg 20 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 20 mg 20 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 5 mg
EDNYT® 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 5 mg 5 mg HEXAL AG
ENALA TAD 5 5 mg TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL 5 mg 5 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL AL 5 5 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL LPH® 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 5 mg 5 mg SANDOZ SRL
ENAP 5 mg 5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 5 mg 5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

55. C09AA03 LISINOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 10 mg
LISIGAMMA 10 mg 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 10 MEDO 10 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 10 mg 10 mg ANTIBIOTICE SA
LISINOPRIL SANDOZ 10 mg 10 mg HEXAL AG
LISIREN 10 mg 10 mg AC HELCOR SRL
MEDAPRIL 10 10 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
SINOPRYL® 10 10 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
TONOLYSIN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 2.5 mg
TONOLYSIN 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 20 mg
LISIGAMMA 20 mg 20 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 20 MEDO 20 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 20 mg 20 mg ANTIBIOTICE SA
LISINOPRIL SANDOZ 20 mg 20 mg HEXAL AG
LISIREN 20 mg 20 mg AC HELCOR SRL
MEDAPRIL 20 20 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED
TONOLYSIN 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 40 mg
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 40 mg 40 mg ANTIBIOTICE SA
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 5 mg
LISIGAMMA 5 mg 5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 5 MEDO 5 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL SANDOZ 5 mg 5 mg HEXAL AG
MEDAPRIL 5 5 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 5 mg RANBAXY U.K. LIMITED
TONOLYSIN 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER LTD.

56. C09AA05 RAMIPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului în utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 1.25 mg
RAMIRAN 1,25 mg 1.25 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 10 mg
EMREN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

VIVACE 10 mg 10 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 10 mg
AMPRIL 10 mg 10 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 10 mg 10 mg SANDOZ SRL
RAMIGAMMA 10 mg 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
RAMIPRIL-AC 10 mg 10 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE 10 10 mg SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 10 10 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
RAMIRAN 10 mg 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 2,5 mg
EMREN 2,5 mg 2,5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
VIVACE 2,5 mg 2,5 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 2.5 mg
AMPRIL 2,5 mg 2.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 2,5 mg 2.5 mg SANDOZ SRL
RAMIPRIL-AC 2,5 mg 2.5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE® 2,5 2.5 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 2,5 2.5 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 2.5 mg
RAMIRAN 2,5 mg 2.5 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 5 mg
EMREN 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
VIVACE 5 mg 5 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 5 mg
AMPRIL 5 mg 5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 5 mg 5 mg SANDOZ SRL
RAMIGAMMA 5 mg 5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
RAMIPRIL-AC 5 mg 5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE® 5 5 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 5 5 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
RAMIRAN 5 mg 5 mg RANBAXY U.K. LIMITED

57. C09AA06 QUINAPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
QUINAPRIL SANDOZ 10 mg 10 mg HEXAL AG
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
ACCUPRO 10 mg 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
AQUIRIL 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
QUINARAN 10 mg 10 mg RANBAXY UK LIMITED
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 20 mg
QUINAPRIL SANDOZ 20 mg 20 mg HEXAL AG
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 20 mg
ACCUPRO® 20 20 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
QUINARAN 20 mg 20 mg RANBAXY UK LIMITED
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 40 mg
QUINAPRIL SANDOZ 40 mg 40 mg HEXAL AG
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 40 mg
QUINARAN 40 mg 40 mg RANBAXY UK LIMITED
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
QUINAPRIL SANDOZ 5 mg 5 mg HEXAL AG
C09AA06 QUINAPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
ACCUPRO® 5 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

QUINARAN 5 mg 5 mg RANBAXY UK LIMITED

58. C09AA09 FOSINOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului C09AA09 FOSINOPRILUM COMPR. 10 mg

FOSINOPRIL TERAPIA 10 mg 10 mg TERAPIA SA

FOSYPRIL 10 mg 10 mg TERAPIA S.A.

MONOPRIL 10 mg 10 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

C09AA09 FOSINOPRILUM COMPR. 20 mg

FOSINOPRIL TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA SA

FOSINOPRIL TEVA 20 mg 20 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.

FOSYPRIL 20 mg 20 mg TERAPIA S.A.

MONOPRIL 20 mg 20 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT

59. C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 10 mg/25 mg

ENALAPRIL HCT SANDOZ 10 mg/25 mg 10 mg/25 mg HEXAL AG

C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 10 mg + 12.5 mg

ENAP HL 10 mg + 12.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 10 mg + 25 mg

ENAP H 10 mg + 25 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 20 mg/12.5 mg

ENAP® HL 20 mg/12,5 mg 20 mg/12.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

C09BA02 COMBINAȚII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 20 mg/12.5 mg

ENALAPRIL HCT SANDOZ 20 mg/12,5 mg 20 mg/12.5 mg HEXAL AG

C09BA02 COMBINATII (ENALAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR.

VIMAPRIL H VIM SPECTRUM SRL

VIMAPRIL HL VIM SPECTRUM SRL

60. C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 2.5 mg/12.5 mg

HARTIL HCT 2,5 mg/12,5 mg 2.5 mg/12.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

PIRAMIL HCT 2,5 mg/12,5 mg 2.5 mg/12.5 mg HEXAL AG

RAMIPRIL HCT-MEDOCHEMIE 2.5 mg/12.5 mg MEDOCHEMIE LTD.

C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 2.5 mg + 12.5 mg

AMPRIL HL 2.5 mg + 12.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 5 mg/25 mg

HARTIL HCT 5 mg/25 mg 5 mg/25 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

PIRAMIL HCT 5 mg/25 mg 5 mg/25 mg HEXAL AG

RAMIPRIL HCT-MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg MEDOCHEMIE LTD.

C09BA05 COMBINAȚII (RAMIPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 5 mg + 25 mg

AMPRIL HD 5 mg + 25 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

61. C09CA01 LOSARTANUM

C09CA01 LOSARTANUM COMPR. FILM. 50 mg

COZAAR 50 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

62. C10AA01 SIMVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 10 mg

SIMVASTATIN 10 mg 10 mg TERAPIA S.A.

C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 10 mg
SIMGAL® 10 mg 10 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SIMVA TAD 10 mg 10 mg TAD PHARMA GMBH
SIMVACARD® 10 10 mg ZENTIVA AS
SIMVAGAMMA 10 mg 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
SIMVAHEXAL® 10 mg 10 mg HEXAL AG
SIMVASTATIN LPH 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
SIMVOR 10 mg 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
SINTENAL 10 mg 10 mg AC HELCOR PHARMA SRL
VABADIN 10 mg 10 mg MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.
VASILIP 10 mg 10 mg KRKA D.D.
ZAREDIL 10 mg 10 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ZEPLAN® 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
ZOCOR 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 20 mg
SIMVASTATIN 20 mg 20 mg TERAPIA S.A.
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 20 mg
SIMCOR 20 mg 20 mg ANTIBIOTICE SA
SIMGAL® 20 mg 20 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SIMVA TAD 20 mg 20 mg TAD PHARMA GMBH
SIMVACARD® 20 20 mg ZENTIVA AS
SIMVAGAMMA 20 mg 20 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
SIMVAHEXAL® 20 mg 20 mg HEXAL AG
SIMVASTATIN LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA
SIMVOR 20 mg 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED
SINTENAL 20 mg 20 mg AC HELCOR PHARMA SRL
VABADIN 20 mg 20 mg MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.
VASILIP 20 mg 20 mg KRKA D.D.
ZAREDIL 20 mg 20 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ZEPLAN® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
ZOCOR 20 mg 20 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 30 mg
SIMVAHEXAL® 30 mg 30 mg HEXAL AG
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 40 mg
SIMVASTATIN 40 mg 40 mg TERAPIA S.A.
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 40 mg
SIMCOR 40 mg 40 mg ANTIBIOTICE S.A.
SIMGAL® 40 mg 40 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SIMVA TAD 40 mg 40 mg TAD PHARMA GMBH
SIMVACARD® 40 40 mg ZENTIVA AS
SIMVAGAMMA 40 mg 40 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
SIMVAHEXAL® 40 mg 40 mg HEXAL AG
SIMVASTATIN LPH 40 mg 40 mg LABORMED PHARMA S.A.
SIMVOR 40 mg 40 mg RANBAXY U.K. LIMITED
SINTENAL 40 mg 40 mg AC HELCOR PHARMA SRL
VABADIN 40 mg 40 mg MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.
VASILIP® 40 mg 40 mg KRKA D.D.
ZAREDIL 40 mg 40 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ZEPLAN® 40 mg 40 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
ZOCOR FORTE 40 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 5 mg
SIMVOR 5 mg 5 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C10AA01 SIMVASTATINUM COMPR. FILM. 80 mg
SIMVASTATIN LPH 80 mg 80 mg LABORMED PHARMA S.A.

63. C10AA02 LOVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin

Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA02 LOVASTATINUM COMPR. 20 mg

MEDOSTATIN 20 mg MEDOCHEMIE LTD.

64. C10AA03 PRAVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA03 PRAVASTATINUM COMPR. 10 mg

PRALIP 10 mg 10 mg SANDOZ SRL

PRAVATOR 10 mg 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED

C10AA03 PRAVASTATINUM COMPR. 20 mg

PRALIP 20 mg 20 mg SANDOZ SRL

PRAVATOR 20 mg 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED

C10AA03 PRAVASTATINUM COMPR. 40 mg

PRALIP 40 mg 40 mg SANDOZ SRL

PRAVATOR 40 mg 40 mg RANBAXY U.K. LIMITED

65. C10AB05 FENOFIBRATUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiante.

NOTĂ: Riscul de toxicitate musculară severă crește dacă fenofibrat este utilizat simultan cu inhibitori de HMG CoA reductază sau alți fibrați. Terapia combinată trebuie folosită cu precauție la pacienții cu dislipidemie mixtă severă combinată cu risc cardiovascular înalt, în absența antecedentelor de afecțiune musculară. Pacienții vor fi monitorizați regulat pentru semne cronice de toxicitate musculară

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AB05 FENOFIBRATUM CAPS. 100 mg

LIPANTHYL® 100 100 mg LAB. FOURNIER SA

C10AB05 FENOFIBRATUM CAPS. 160 mg

LIPOFIB 160 mg 160 mg TERAPIA S.A.

C10AB05 FENOFIBRATUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 160 mg

LIPANTHYL® SUPRA 160 mg 160 mg LAB. FOURNIER SA

C10AB05 FENOFIBRATUM CAPS. 200 mg

LIPOFIB 200 mg 200 mg TERAPIA S.A.

C10AB05 FENOFIBRATUM CAPS. PULB. MICRONIZATA 200 mg

FENOFIBRAT LPH 200 mg 200 mg LABORMED PHARMA SA

LIPANTHYL 200 M 200 mg LAB. FOURNIER SA

LIPIVIM 200 mg VIM SPECTRUM SRL

66. D01AC02 MICONAZOLUM

D01AC02 MICONAZOLUM CREMĂ 20 mg/g

MICONAL ECOBI 20 mg/g FARMACEUTICI ECOBI S.A.S

D01AC02 MICONAZOLUM CREMĂ 2%

MEDACTER 2% FARAN LABORATORIES S.A.

MICONAZOL NITRAT 2% 2% SLAVIA PHARM SRL

D01AC02 MICONAZOLUM GEL 2%

DERMOZOL 2% PHARCO IMPEX 93 S.R.L.

67. D01AC10 BIFONAZOLUM

D01AC10 BIFONAZOLUM SOL. CUT. 0,01 g/ml

MYCOSPOR 0,01 g/ml BAYER HEALTHCARE AG

D01AC10 BIFONAZOLUM CREMĂ 100g

MYCO-FLUSEMIDON 100g ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS

D01AC10 BIFONAZOLUM CREMĂ 10 mg/g

BIAZOL 10 mg/g 10 mg/g GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

D01AC10 BIFONAZOLUM CREMĂ 1%

MYCOSPOR 1% BAYER HEALTHCARE AG

68. D06BB03 ACICLOVIRUM

D06BB03 ACICLOVIRUM CREMĂ 50 mg/g

ACICLOVIR HYPERION 50 mg/g HYPERION S.A.
ACIKLOVIR CREMĂ 50 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.
D06BB03 ACICLOVIRUM CREMĂ 5%
ACICLOVIR 5% OZONE LABORATORIES LTD.
ACICLOVIR 5% 5% GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
CLOVIRAL® 5% 5% ANTIBIOTICE SA
ZOVIRAX 5% THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

69. D07AA02 HYDROCORTISONUM Protocol: D001L
D07AA02 HYDROCORTISONUM UNGUENT 1,00%
HIDROCORTIZON 1% 1% ANTIBIOTICE SA

70. D07AC01 BETAMETHASONUM Protocol: D001L
D07AC01 BETAMETHASONUM CREMĂ 0,5 mg/g
BELODERM CREMĂ 0,5 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.
D07AC01 BETAMETHASONUM UNGUENT 0,5 mg/g
BELODERM UNGUENT 0,5 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.
D07AC01 BETAMETHASONUM CREMĂ 0.1%
BETADERM 0.1% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
D07AC01 BETAMETHASONUM UNGUENT 0.1%
BETADERM 0.1% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

71. G01AF04 MICONAZOLUM
G01AF04 MICONAZOLUM CAPS. MOI VAG. 1.2 g
MICONAL ECOBI 1.2 g FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM CREMĂ VAG. 20 mg/g
MICONAL ECOBI 20 mg/g FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM SOL. VAGINALA 2 mg/ml
MICONAL ECOBI 2 mg/ml FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM OVULE 50 mg
MICONAL ECOBI 50 mg FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM CREMĂ VAG. 2%
MEDACTER 2% FARAN LABORATORIES S.A.
MYCOHEAL 2% DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.

72. G02AB03 ERGOMETRINUM
G02AB03 ERGOMETRINUM SOL. INJ. 0.2 mg/ml
MALEAT DE ERGOMETRINA 0,2 mg/ml 0.2 mg/ml ZENTIVA S.A.

73. G03BA03 TESTOSTERONUM*
G03BA03 TESTOSTERONUM SOL. INJ. 1000 mg/4 ml
NEBIDO 1000 mg/4 ml 1000 mg/4 ml SCHERING AG
G03BA03 TESTOSTERONUM CAPS. MOI 40 mg
UNDESTOR® TESTOCAPS® 40 mg ORGANON NV

Prescriere limitată: Deficit androgenic la bărbați de cauză primară testiculară sau secundară hipotalamo-hipofizară (confirmat prin nivel plasmatic al testosteronului la cel puțin 2 determinări în două dimineți diferite mai mic sau egal cu limita inferioară a valorilor reactivului utilizat).

Prescriere limitată: Micropenis, inducerea pubertății sau întârzierea constituțională a creșterii sau a pubertății la băieți sub 18 ani.

G03BA03 TESTOSTERONUM GEL 50 mg
ANDROGEL 50 mg 50 mg LAB. BESINS INTERNATIONAL

74. G03CA03 ESTRADIOLUM*

Prescriere limitată: Utilizat în simptomele caracteristice post-menopauzei, în cazul în care terapia estrogenică în doze reduse a demonstrat intoleranță la administrarea orală cu estrogeni.

Această limitare este valabilă doar pentru formele farmaceutice Sistem terapeutic transdermic și plasture transdermic.

NOTĂ: Estradiol trebuie folosit împreună cu un progestativ oral la femeile nehisterectomizate.

G03CA03 ESTRADIOLUM GEL 0.06%
OESTROGEL® 0.06% LAB. BESINS INTERNATIONAL
G03CA03 ESTRADIOLUM GEL 0.1%
ESTREVA® 0.1% LAB. THERAMEX

G03CA03 ESTRADIOLUM COMPR. FILM. 1 mg
ESTROFEM 1 mg 1 mg NOVO NORDISK A/S
G03CA03 ESTRADIOLUM COMPR. VAG. 25 µg
VAGIFEM 25 µg NOVO NORDISK A/S
G03CA03 ESTRADIOLUM IMPLANT 25 mg
RISELLE 25 mg 25 mg ORGANON NV
G03CA03 ESTRADIOLUM PLASTURE TRANSDERM. 50 µg/24ore
CLIMARA 50 µg/24ore SCHERING AG

75. G04CAN1 DOXAZOSINUM

G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE 1 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL1 1 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 1 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE 2 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL2 2 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg 2 mg HEXAL AG
KAMIREN 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 2 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE 4 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL4 4 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 4 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. ELIB. MODIF. 4 mg
CARDURA XL 4 mg 4 mg PFIZER H.C.P. CORPORATION
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 4 mg
KAMIREN XL 4 mg 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 1 mg
DOXAZOSIN 1 MEDOCHEMIE 1 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL1 1 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
KAMIREN 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 1 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 2 mg
DOXAZOSIN 2 MEDOCHEMIE 2 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL2 2 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
DOXAZOSIN SANDOZ 2 mg 2 mg HEXAL AG
KAMIREN 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 2 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. 4 mg
DOXAZOSIN 4 MEDOCHEMIE 4 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
DOXAZOSIN AL4 4 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
DOXAZOSIN SANDOZ 4 mg 4 mg HEXAL AG
KAMIREN 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
MAGUROL 4 mg MEDOCHEMIE LTD.
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. ELIB. MODIF. 4 mg
CARDURA XL 4 mg 4 mg PFIZER H.C.P. CORPORATION
G04CAN1 DOXAZOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 4 mg
KAMIREN XL 4 mg 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

76. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM*

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 125 mg
LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ŞI SOLV.PT.SOL.INJ 125 mg/2 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 20 mg

LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 250 mg/4 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg

LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 40 mg/1 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg

LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 mg/7.8 ml

SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

77. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg

N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA

PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA

PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

78. H02AB09 HYDROCORTISONUM*

H02AB09 HYDROCORTISONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 mg

HYDROCORTISONE 100 mg 100 mg HEMOFARM S.R.L.

HYDROCORTISONE SUCCINAT SODIC 100 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

H02AB09 HYDROCORTISONUM SOL. INJ. I.V. 25 mg/5 ml

HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT 25 mg/5 ml ZENTIVA S.A.

H02AB09 HYDROCORTISONUM LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV. 500 mg

HYDROCORTISONE 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.

79. J01AA02 DOXYCYCLINUM

J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg

DOXICICLINA 100 mg EUROPHARM SA

DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL

J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg

UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg

DOXICICLINA 100 mg ARENA GROUP SA

DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL

J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg

UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg

DOXICICLINA 100 mg ARENA GROUP SA

DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL

J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg

UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

80. J01CA04 AMOXICILLINUM

J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. FILM. 1000 mg

OSPAMOX 1000 mg 1000 mg SANDOZ GMBH

J01CA04 AMOXICILLINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

AMOXICILINA 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.

AMOXICILINA SANDOZ 125 mg/5 ml PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.

JULPHAMOX 125 mg/5 ml GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.

OSPAMOX® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ GMBH

J01CA04 AMOXICILLINUM PULB. SUSP. 125 mg/5 ml

MOXILEN 125 mg/5 ml MEDOCHEMIE LTD.

J01CA04 AMOXICILLINUM CAPS. 250 mg

AMOXICILINA 250 mg EUROPHARM SA
AMOXICILINA SANDOZ 250 mg CAPSULE 250 mg SANDOZ SRL
AMOXICILINA 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
AMOXICILINA ANTIBIOTICE 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
AMOXICILINA ARENA 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA
AMOXICILINA MEDICO UNO 250 mg 250 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
OSPAMOX 250 mg 250 mg SANDOZ GMBH
J01CA04 AMOXICILLINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
AMOXICILINA SANDOZ 250 mg/5 ml PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ 250 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.
AMOXICILINA 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.
E-MOX 250 mg/5 ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
JULPHAMOX 250 mg/5 ml GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
OSPAMOX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ GMBH
J01CA04 AMOXICILLINUM PULB. SUSP. 250 mg/5 ml
MOXILEN FORTE 250 mg/5 ml MEDOCHEMIE LTD.
J01CA04 AMOXICILLINUM CAPS. 500 mg
AMOXICILINA ANTIBIOTICE 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
AMOXICILINA ARENA 500 mg 500 mg ARENA GROUP SA
AMOXICILINA FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
AMOXICILINA SANDOZ 500 mg CAPSULE 500 mg SANDOZ SRL
E-MOX 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
EPHAMOX 500 mg EUROPHARM SA
MOXILEN 500 mg MEDOCHEMIE LTD.
J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. FILM. 500 mg
OSPAMOX 500 mg 500 mg SANDOZ GMBH
J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ 1000 mg
DUOMOX 1000 mg 1000 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ 250 mg
DUOMOX 250 mg 250 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ 500 mg
DUOMOX 500 mg 500 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
J01CA04 AMOXICILLINUM COMPR. PT. DISPERSIE ORALĂ 750 mg
DUOMOX 750 mg 750 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
81. J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. 1000000ui
PENICILINA V 1 000 000 U.I. 1000000ui EUROPHARM SA
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 1000000ui
OSPEN® 1000 1000000ui SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 1500000ui
OSPEN® 1500 1500000ui SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM SIROP 400000 ui/5 ml
OSPEN 400 400000 ui/5 ml SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 500000ui
OSPEN® 500 500000ui SANDOZ GMBH
82. J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM
J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SUSP. INJ. 1200000ui
MOLDAMIN® 1200000ui ANTIBIOTICE SA
J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SUSP. INJ. 600000ui
MOLDAMIN® 600000ui ANTIBIOTICE SA
83. J01CF04 OXACILLINUM
J01CF04 OXACILLINUM CAPS. 250 mg
OXACILINA 250 mg FARMACOM SA
OXACILINA 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
OXACILINA ARENA 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA
OXACILINA FARMEX 250 mg 250 mg FARMEX COMPANY SRL
OXACILINA SANDOZ 250 mg 250 mg SANDOZ SRL

J01CF04 OXACILLINUM CAPS. 500 mg
OXACILINA 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
OXACILINA ARENA 500 mg 500 mg ARENA GROUP SA
OXACILINA FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
OXACILINA SANDOZ 500 mg 500 mg SANDOZ SRL
OXALIN 500 mg 500 mg EUROPHARM SA

J01CF04 OXACILLINUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V. 1 g
OXACILINA ANTIBIOTICE 1 g 1 g ANTIBIOTICE SA

84. J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată a infecțiilor bacteriene atunci când este suspectată rezistența la amoxicilină.

Infecții la care este dovedită rezistența la amoxicilină.

A fost raportată hepatotoxicitate la acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 1000 mg

AMOKSIKLAV 2 x 1000 mg 1000 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

MEDOCLAV 1000 mg 1000 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 1062.5 mg

AUGMENTIN. SR 1062.5 mg BEECHAM GROUP PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg + 31.25/5 ml

MEDOCLAV 156,25 mg/5 ml 125 mg + 31.25/5 ml MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 156.25 mg/5 ml

AMOKSIKLAV 156,25 mg/5 ml 156.25 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

BIOCLAVID 156.25 mg/5 ml 156.25 mg/5 ml SANDOZ GMBH

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 250/62,5 mg

FORCID SOLUTAB 250/62,5 250/62,5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 250 mg + 125 mg

MEDOCLAV 375 mg 250 mg + 125 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg + 62.5 mg/5 ml

MEDOCLAV FORTE 312,5 mg/5 ml 250 mg + 62.5 mg/5 ml MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 312.5 mg/5 ml

BIOCLAVID 312.5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml SANDOZ GMBH

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT.SUSP. ORALĂ 312.5 mg/5 ml

AMOKSIKLAV 312.5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

ENHANCIN 312,5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml RANBAXY UK LIMITED

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 400 mg + 57 mg/5 ml

AUGMENTIN BIS 400 mg + 57 mg/5 ml SMITHKLINE BEECHAM PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 500/125 mg

FORCID SOLUTAB 500/125 500/125 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 500 mg + 125 mg

AUGMENTIN 625 mg 500 mg + 125 mg BEECHAM GROUP PLC

MEDOCLAV 625 mg 500 mg + 125 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 625 mg

AMOKSIKLAV 2 x 625 mg 625 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

BIOCLAVID 625 mg 625 mg SANDOZ GMBH

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 642.90 mg/5 ml

AUGMENTIN® ES 642.90 mg/5 ml SMITHKLINE BEECHAM PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 875 mg + 125 mg

FORCID SOLUTAB 875/125 875 mg + 125 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 875 mg + 125 mg

AUGMENTIN 1 g 875 mg + 125 mg BEECHAM GROUP PLC

85. J01DB01 CEFALOXINUM

J01DB01 CEFALOXINUM COMPR. FILM. 1000 mg

OSPEXIN 1000 mg 1000 mg SANDOZ GMBH

J01DB01 CEFALOXINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

CEFALOXIN SANDOZ 125 mg/5 ml GRANULE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ 125 mg/5 ml SANDOZ SRL

KEFLEX® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml ACTAVIS GROUP HF
OSPEXIN® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ GMBH
J01DB01 CEFALEXINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
CEFALEXIN 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.
J01DB01 CEFALEXINUM CAPS. 250 mg
CEFALEXIN 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CEFALEXIN SANDOZ 250 mg CAPSULE 250 mg SANDOZ SRL
CEFALEXINA 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
CEFALEXINA ARENA 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA
CEFALEXINA MEDICO UNO 250 mg 250 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
OSPEXIN® 250 mg 250 mg SANDOZ GMBH
SPORIDEX 250 mg 250 mg TERAPIA S.A.
J01DB01 CEFALEXINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CEFALEXIN SANDOZ 250 mg/5 ml GRANULE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ 250 mg/5 ml SANDOZ SRL
KEFLEX® 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ACTAVIS GROUP HF
OSPEXIN® 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ GMBH
J01DB01 CEFALEXINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CEFALEXIN 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.
J01DB01 CEFALEXINUM CAPS. 500 mg
CEFALEXIN 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CEFALEXINA 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
CEFALEXINA ARENA 500 mg 500 mg ARENA GROUP SA
SPORIDEX 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.
J01DB01 CEFALEXINUM COMPR. FILM. 500 mg
CEFALEXIN SANDOZ 500 mg COMPRIMATE FILMATE 500 mg SANDOZ SRL
OSPEXIN 500 mg 500 mg SANDOZ GMBH

86. J01DB05 CEFADROXILUM
J01DB05 CEFADROXILUM COMPR. FILM. 1000 mg
CEXYL 1000 mg 1000 mg SANDOZ S.R.L.
J01DB05 CEFADROXILUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
CEXYL 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.
J01DB05 CEFADROXILUM CAPS. 250 mg
CEXYL 250 mg 250 mg SANDOZ S.R.L.
J01DB05 CEFADROXILUM GRAN. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CEXYL 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.
J01DB05 CEFADROXILUM CAPS. 500 mg
CEFADROXIL 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CEFADROXIL TERAPIA 500 mg TERAPIA S.A.
CEFORAN® 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
CEXYL 500 mg 500 mg SANDOZ S.R.L.
J01DB05 CEFADROXILUM GRAN. SUSP. ORALĂ 500 mg/5 ml
CEXYL 500 mg/5 ml 500 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.

87. J01DC02 CEFUROXIMUM
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. ACOPERITE 125 mg
AXYCEF® 125 125 mg SANDOZ SRL
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. FILM. 125 mg
ZINNAT® 125 mg 125 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.
J01DC02 CEFUROXIMUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
CEROXIM 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml RANBAXY UK LIMITED
ZINNAT 125 mg/5 ml GLAXO WELLCOME UK LTD.
J01DC02 CEFUROXIMUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
AXYCEF® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. 250 mg
CEROXIM 250 mg 250 mg RANBAXY U.K. LIMITED
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. ACOPERITE 250 mg
AXYCEF® 250 250 mg SANDOZ SRL

J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. FILM. 250 mg
ZINNAT® 250 mg 250 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.
J01DC02 CEFUROXIMUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CEROXIM 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml RANBAXY UK LIMITED
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. 500 mg
CEROXIM 500 mg 500 mg RANBAXY U.K. LIMITED
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. ACOPERITE 500 mg
AXYCEF® 500 500 mg SANDOZ SRL
J01DC02 CEFUROXIMUM COMPR. FILM. 500 mg
ZINNAT® 500 mg 500 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

88. J01DC04 CEFACLORUM

Reacții asemănătoare bolii serului au fost raportate la utilizarea acestui medicament, în special de către copii.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01DC04 CEFACLORUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
CECLODYNE 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ SRL
CECLOR® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml ACTAVIS GROUP HF
CEFACLOR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.
VERCEF 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml TERAPIA S.A.
J01DC04 CEFACLORUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
CEFAKLOR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml HEMOFARM S.R.L.
CLORACEF® 125 125 mg/5 ml DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
J01DC04 CEFACLORUM CAPS. 250 mg
CECLODYNE 250 mg 250 mg SANDOZ SRL
CEFACLOR 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CLORACEF® 250 250 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
MEDOCLOR 250 250 mg MEDOCHEMIE LTD.
J01DC04 CEFACLORUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CECLODYNE 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ SRL
CECLOR® 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ACTAVIS GROUP HF
CEFACLOR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml OZONE LABORATORIES LTD.
J01DC04 CEFACLORUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
CEC HEXAL FORTE 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml HEXAL AG
CEFAKLOR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml HEMOFARM S.R.L.
CLORACEF® 250 250 mg/5 ml DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. ELIB. PREL. 375 mg
CECLOR® MR 375 mg ACTAVIS GROUP HF
CECLOZONE MR 375 mg 375 mg OZONE LABORATORIES LTD.
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 375 mg
CECLODYNE® MR 375 mg 375 mg SANDOZ SRL
J01DC04 CEFACLORUM CAPS. 500 mg
CECLODYNE FORTE 500 mg 500 mg SANDOZ SRL
CEFACLOR 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CLORACEF® FORTE 500 500 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
MEDOCLOR 500 500 mg MEDOCHEMIE LTD.
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. ELIB. PREL. 500 mg
CECLOR® MR 500 mg ACTAVIS GROUP HF
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 500 mg
CECLODYNE® MR 500 mg 500 mg SANDOZ SRL
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. ELIB. PREL. 750 mg
CECLOR® MR 750 mg ACTAVIS GROUP HF
CECLOZONE MR 750 mg 750 mg OZONE LABORATORIES LTD.
J01DC04 CEFACLORUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 750 mg
CECLODYNE® MR 750 mg 750 mg SANDOZ SRL

89. J01DD08 CEFIXIMUM

J01DD08 CEFIXIMUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

SUPRAX 100 mg/5 ml GEDEON RICHTER LTD.

J01DD08 CEFIXIMUM CAPS. 200 mg

EFICEF® 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

J01DD08 CEFIXIMUM COMPR. FILM. 200 mg

SUPRAX 200 mg GEDEON RICHTER LTD.

90. J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM

Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă. Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SUSP. ORALĂ 200 mg/40 mg/5 ml

EPITRIM 200 mg/40 mg/5 ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SIROP 25 mg/5 mg/ml

SUMETROLIM 25 mg/5 mg/ml EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM COMPR. 400 mg/80 mg

BISEPTRIM 400 mg/80 mg EUROPHARM SA

CO-TRIM ELL 400 mg/80 mg ARENA GROUP S.A.

SUMETROLIM 400 mg/80 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

TAGREMIN 400 mg/80 mg ZENTIVA S.A.

91. J01FA01 ERYTHROMYCINUM

J01FA01 ERYTHROMYCINUM COMPR. 200 mg

ERITROMAGIS 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

ERITROMICINA 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

ERITROMICINA EUROPHARM 200 mg 200 mg EUROPHARM SA

ERITROMICINA SANDOZ 200 mg COMPRIMATE 200 mg SANDOZ S.R.L.

J01FA01 ERYTHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml

ERITRO 200 200 mg/5 ml LEK PHARMATECH SRL

92. J01FA09 CLARITHROMYCINUM

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

FROMILID® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml KRKA D.D.

KLABAX 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml TERAPIA S.A.

KLACID® 125 mg/5 ml ABBOTT SPA

LEKOKLAR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg

CLAR 250 250 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.

CLARITROMICINA 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FROMILID 250 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

KLABAX 250 mg 250 mg TERAPIA S.A.

KLACID® 250 mg ABBOTT SPA

KLERIMED® 250 250 mg MEDOCHEMIE LTD.

LEKOKLAR® 250 mg 250 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml

KLABAX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml TERAPIA S.A.

LEKOKLAR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ SRL

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg

CLAR 500 500 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.

CLARITROMICINA 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FROMILID 500 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

KLABAX 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.

KLERIMED® 500 500 mg MEDOCHEMIE LTD.

LEKOKLAR® 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 500 mg

KLABAX MR 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.

LEKOKLAR XL 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 500 mg

FROMILID® UNO 500 mg KRKA D.D.

KLACID SR 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

93. J01MA01 OFLOXACINUM

J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. 200 mg
OFLOXACIN 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
OFLOXIN 200 200 mg ZENTIVA AS
ZANOCIN 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg
ZANOCIN® OD 400 400 mg RANBAXY U.K. LIMITED

94. J01MA02 CIPROFLOXACINUM

J01MA02 CIPROFLOXACINUM CAPS. 250 mg
EUCIPRIN 250 mg EUROPHARM SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
CIFRAN 500 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 500 500 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 500 mg 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPRO QUIN® 500 mg ANTIBIOTICE SA
CIPROBAY® 500 500 mg BAYER HEALTHCARE AG
CIPROCIN 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPRODAR 500 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg 500 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 500 mg 500 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 500 mg 500 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 500 mg 500 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
SIFLOKS® 500 mg ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 750 mg
CIPRINOL 750 mg 750 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

95. J01MA03 PEFLOXACINUM

J01MA03 PEFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
PEFLOXACIN LAROPHARM 400 mg LAROPHARM S.R.L.

96. J01MA06 NORFLOXACINUM

Prescriere limitată: Enterocolita bacteriană.

Infecții de tract urinar.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01MA06 NORFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
EPINOR 400 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
H-NORFLOXACIN 400 mg 400 mg AC HELCOR SRL
NOLICIN 400 mg 400 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
NORFLOX-400 400 mg LEK PHARMATECH SRL
NORFLOXACIN 400 mg 400 mg OZONE LABORATORIES LTD.
NORFLOXACIN OZONE 400 mg 400 mg OZONE LABORATORIES LTD.
NORFLOXACINA LPH 400 mg 400 mg LABORMED PHARMA SA

97. J01MB02 ACIDUM NALIDIXICUM

J01MB02 ACIDUM NALIDIXICUM CAPS. 500 mg
NALIXID 500 mg 500 mg ZENTIVA SA

98. J01XD01 METRONIDAZOLUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.

Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. 250 mg

METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01) 250 mg ARENA GROUP SA

J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. FILM. 250 mg

FLAGYL 250 mg LABORATOIRE AVENTIS

J01XD01 METRONIDAZOLUM SUSP. ORALĂ 4%

FLAGYL 4 % (J01XD01) 4% LABORATOIRE AVENTIS

99. J01XD02 TINIDAZOLUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.

Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la tinidazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01XD02 TINIDAZOLUM COMPR. FILM. 500 mg

FASIGYN (J01XD02) 500 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

TINIZOL® 500 mg (J01XD02) 500 mg ZENTIVA S.A.

TIPROGYN 500 500 mg AC HELCOR SRL

100. J02AB02 KETOCONAZOLUM

Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade.

Tratamentul candidozelor muco-cutanate cronice și candidozelor orofaringiene care nu pot fi tratate cu antifungice locale, la pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la fluconazol și intraconazol

Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.

A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AB02 KETOCONAZOLUM COMPR. 200 mg

KEFUNGIN 200 mg ANTIBIOTICE SA

KETOCONAZOL 200 mg 200 mg MAGISTRA C&C

KETOSTIN 200 mg 200 mg AC HELCOR SRL

NIZORAL 200 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV

NIZORAL 200 mg 200 mg TERAPIA SA

101. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Candidoze genitale.

Candidoze ale mucoaselor orofaringiene, esofargiene, bronhopulmonare non-invasive.

Infecții cu candida ale pielii.

Candidoze sistemice.

Profilaxia candidozelor la pacienții cu risc aflați în tratament cu antibiotic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg

DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.

FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.

FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL

FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg

DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.

DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL

FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL

FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL

FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA

FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.

FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL

MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS

MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg

DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg SLAVIA PHARM SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

102. J05AB01 ACICLOVIRUM

Prescriere limitată: Herpes genital.

Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului genital recurent.

Herpes cutanat inițial moderat/sever.

Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului cutanat recurent (forme moderate/severe).

Herpes zoster.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg SLAVIA PHARM SRL
EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg TERAPIA SA
CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.
LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg
VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg
ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

103. L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDUM

L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDUM COMPR. 250 mg

ROGLUTEN® 250 mg 250 mg ACTAVIS S.R.L.

104. M01AB01 INDOMETACINUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

M01AB01 INDOMETACINUM SUPOZ. 50 mg

INDOMETACIN 50 mg 50 mg MAGISTRA C&C

105. M01AB05 DICLOFENACUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg

DICLOTARD® 100 mg 100 mg TERAPIA SA

REFEN® RETARD 100 mg HEMOFARM S.R.L.

VOLTAREN® RETARD 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 100 mg

CLAFEN 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

DICLOFENAC 100 mg 100 mg SINTOFARM SA
DICLOFENAC SODIC 100 mg 100 mg MAGISTRA C&C
DICLOGESIC 100 SUPOZITOARE 100 mg DAR AL DAWA PHARMA SRL
EPIFENAC 100 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
VOLTAREN® 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 120 mg
TRATUL 120 120 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
DICLOREUM 150 mg 150 mg ALFA WASSERMANN SPA
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 25 mg
RHEUMAVEK 25 mg FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN® 25 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. GASTROREZ. 25 mg
EPIFENAC 25 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 25 mg
DICLOFENAC 25 mg 25 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 25 mg/ml
RHEUMAVEK 25 mg/ml FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN® 25 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 30 mg/ml
TRATUL® 30 mg/ml GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. GASTROREZ. 50 mg
TRATUL 50 50 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 50 mg
CLAFEN 50 mg 50 mg ANTIBIOTICE SA
DICLOFENAC 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL
VOLTAREN® 50 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. 50 mg
VOLTAREN RAPID® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 50 mg
DICLOFENAC 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 50 mg
VOLTAREN® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 60 mg
TRATUL 60 60 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. ELIB. MODIF. 75 mg
DICLAC® 75 ID 75 mg HEXAL AG
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg
DICLAC 75 mg HEXAL AG
VURDON 75 mg HELP S.A. PHARMACEUTICALS
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg/3 ml
ALMIRAL 75 mg/3 ml MEDOCHEMIE LTD.
DICLOFENAC 75 mg 75 mg/3 ml TERAPIA SA
DICLOFENAC AL I.M. 75 mg/3 ml ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

106. M01AB15 KETOROLACUM TROMETHAMIN
M01AB15 KETOROLACUM TROMETHAMIN COMPR. FILM. 10 mg
KETANOV 10 mg 10 mg TERAPIA S.A.
KETOROL 10 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
M01AB15 KETOROLACUM TROMETHAMIN SOL. INJ. 30 mg/ml
KETANOV 30 mg/ml TERAPIA S.A.
KETOROL 30 mg/ml DR. REDDY'S LABORATORIES

107. M01AB16 ACECLOFENACUM

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al puseelor de poliartrită reumatoidă, osteoartrită, spondilită anchilozantă, artroză sau afecțiunilor musculo-scheletale acute.

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AB16 ACECLOFENACUM COMPR. FILM. 100 mg
AFLAMIL 100 mg GEDEON RICHTER PLC.

108. M01AC02 TENOXICAMUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC02 TENOXICAMUM CAPS. 20 mg
TENOXICAM LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA
M01AC02 TENOXICAMUM COMPR. 20 mg
TENOXICAM 20 mg 20 mg ARENA GROUP SA
M01AC02 TENOXICAMUM COMPR. FILM. 20 mg
NEO-ENDUSIX® 20 mg ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
TILCOTIL 20 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
M01AC02 TENOXICAMUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 20 mg
NEO-ENDUSIX® 20 mg ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
M01AC02 TENOXICAMUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 20 mg
TILCOTIL 20 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

109. M01AC06 MELOXICAMUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC06 MELOXICAMUM COMPR. 15 mg
CELOMIX 15 mg ACTAVIS GROUP HF.
MELARTRIN 15 mg 15 mg TERAPIA SA
MELOX 15 mg 15 mg MEDOCHEMIE LTD
MELOXICAM 15 mg 15 mg VIM SPECTRUM SRL
MELOXICAM LPH 15 mg 15 mg LABORMED PHARMA SA
MELOXICAM MCC 15 mg 15 mg MAGISTRA C&C SRL
MELOXICAM SANDOZ 15 mg 15 mg HEXAL AG
MOVALIS® 15 mg 15 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
RECOXA 15 15 mg ZENTIVA AS
M01AC06 MELOXICAMUM SUPOZ. 15 mg
MELOXICAM 15 mg 15 mg MAGISTRA C&C
MOVALIS® 15 mg 15 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
M01AC06 MELOXICAMUM SOL. INJ. 15 mg/1.5 ml
MOVALIS® 15 mg/1.5 ml BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
M01AC06 MELOXICAMUM COMPR. 7.5 mg
MELOX 7,5 mg 7.5 mg MEDOCHEMIE LTD
M01AC06 MELOXICAMUM COMPR. 7.5 mg
MELOXICAM 7,5 mg 7.5 mg VIM SPECTRUM SRL
MELOXICAM LPH 7,5 mg 7.5 mg LABORMED PHARMA SA
MELOXICAM MCC 7,5 mg 7.5 mg MAGISTRA C&C SRL
MELOXICAM SANDOZ 7,5 mg 7.5 mg HEXAL AG
MOVALIS® 7,5 mg 7.5 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
M01AC06 MELOXICAMUM SUPOZ. 7.5 mg
MELOXICAM 7,5 mg 7.5 mg MAGISTRA C&C

110. M01AE03 KETOPROFENUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AE03 KETOPROFENUM COMPR. FILM. 100 mg
RUBIFEN 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
M01AE03 KETOPROFENUM CAPS. ELIB. PREL. 100 mg
KETOPROFEN SR 100 mg 100 mg TERAPIA SA
M01AE03 KETOPROFENUM COMPR. FILM. 100 mg
KETONAL FORTE 100 mg 100 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
KETOPROXIN 100 mg 100 mg AC HELCOR PHARMA SRL
PROFENID® 100 mg 100 mg LAB. AVENTIS
M01AE03 KETOPROFENUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 mg

PROFENID® 100 mg 100 mg LAB. AVENTIS
M01AE03 KETOPROFENUM SUPOZ. 100 mg
KETOMAG 100 mg MAGISTRA C&C
KETONAL 100 mg 100 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
RUBIFEN® 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
M01AE03 KETOPROFENUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
KETONAL 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.
M01AE03 KETOPROFENUM SOL. INJ./CONC. SOL. PERF. 100 mg/2 ml
KETOPROFEN 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml TERAPIA SA
M01AE03 KETOPROFENUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
KETONAL® DUO 150 mg 150 mg SANDOZ S.R.L.
M01AE03 KETOPROFENUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg
KETONAL RETARD 150 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
M01AE03 KETOPROFENUM CAPS. ELIB. PREL. 200 mg
KETALGON 200 mg 200 mg NOVIA FARM SOLUTIONS SRL
KETONAL UNO 200 mg SANDOZ S.R.L.
KETOPROFEN SR 200 mg 200 mg TERAPIA SA
M01AE03 KETOPROFENUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
PROFENID® LP 200 mg 200 mg LAB. AVENTIS
M01AE03 KETOPROFENUM COMPR. FILM. 50 mg
KETOPROXIN 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL

111. M03BX07 TETRAZEPAMUM

M03BX07 TETRAZEPAMUM COMPR. FILM. 50 mg
MYOLASTAN® 50 mg 50 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

112. M04AA01 ALLOPURINOLUM *

NOTĂ: Doza trebuie ajustată în concordanță cu funcția renală.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M04AA01 ALLOPURINOLUM COMPR. 100 mg
MILURIT 100 mg 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
M04AA01 ALLOPURINOLUM COMPR. 300 mg
MILURIT 300 mg 300 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

113. M04AC01 COLCHICINUM

M04AC01 COLCHICINUM COMPR. 1 mg
COLCHICINA 1 mg BIOFARM SA

114. N02AD01 PENTAZOCINUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCIului.

N02AD01 PENTAZOCINUM SOL. INJ. 30 mg/ml
FORTRAL 30 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO
FORTWIN® 30 mg/ml TERAPIA S.A.
N02AD01 PENTAZOCINUM COMPR. 50 mg
FORTRAL 50 mg 50 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

115. N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice (mai puțin formele injectabile) și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. MODIF. 100 mg
TRAMADOLOR® 100 ID 100 mg HEXAL AG
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg
TRALGIT SR 100 100 mg ZENTIVA AS
TRAMADOL® RETARD 100 mg KRKA D.D.
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg

MABRON 100 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM SUPOZ. 100 mg
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
TRAMADOL 100 mg KRKA D.D.
TRAMAG 100 100 mg MAGISTRA C&C
TRAMAL® 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
TRALGIT 100 100 mg/2 ml ZENTIVA A.S.
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL. 100 mg/ml
TRALGIT 100 mg/ml ZENTIVA A.S.
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
TRADOLAN 100 mg/ml LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg
TRALGIT SR 150 150 mg ZENTIVA AS
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 150 mg
TRAMADOL RETARD 150 mg 150 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TRAMAL RETARD 150 mg 150 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg
TRALGIT SR 200 200 mg ZENTIVA AS
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
TRAMADOL RETARD 200 mg 200 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TRAMAL RETARD 200 mg 200 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM CAPS. 50 mg
K-ALMA® 50 mg ANTIBIOTICE SA
MABRON 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRALGIT 50 50 mg ZENTIVA A.S.
TRAMACALM 50 mg AC HELCOR SRL
TRAMADOL 50 mg KRKA D.D.
TRAMADOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
TRAMADOL AL 50 50 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMADOL ARENA 50 mg ARENA GROUP S.A.
TRAMAL® 50 mg GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg MEDICAROM GROUP SRL
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. 50 mg
TRAMADOL 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.
TRAMADOL EEL 50 mg BIO EEL SRL
TRAMAG 50 50 mg MAGISTRA C&C
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
TRALGIT 50 50 mg/ml ZENTIVA A.S.
TRAMADOL 50 mg/ml KRKA D.D.
TRAMADOL® AL 100 Fiole 50 mg/ml ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMAL® 100 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
TRAMAL® 50 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg/ml MEDICAROM GROUP SRL
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL.
TRAMADOL AL PICĂTURI ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
N02AX02 TRAMADOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 100 mg/ml

TRAMAL® 100 mg/ml GRUNENTHAL GMBH

116. N02CC01 SUMATRIPTANUM *

Prescriere limitată: Atacurile de migrenă la pacienții care primesc sau au primit medicație profilactică și la care crizele migrenoase nu au răspuns la tratamentul oral cu ergotamina sau alte medicamente antimigrenoase, sau la care aceste medicamente sunt contraindicate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02CC01 SUMATRIPTANUM COMPR. 100 mg

SUMIGRA 100 mg 100 mg SANDOZ S.R.L.

N02CC01 SUMATRIPTANUM COMPR. FILM. 100 mg

IMIGRAN® 100 100 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.

SUMACTA 100 mg 100 mg ACTAVIS GROUP PTC EHF.

SUMATRIPTAN 100 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

N02CC01 SUMATRIPTANUM COMPR. 50 mg

SUMIGRA 50 mg 50 mg SANDOZ S.R.L.

N02CC01 SUMATRIPTANUM COMPR. FILM. 50 mg

IMIGRAN® 50 50 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.

SUMACTA 50 mg 50 mg ACTAVIS GROUP PTC EHF.

SUMATRIPTAN 50 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

117. N03AF01 CARBAMAZEPINUM Protocol: N025G

N03AF01 CARBAMAZEPINUM SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

TIMONIL SIROP 100 mg/5 ml DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 150 mg

TIMONIL 150 RETARD 150 mg DESITIN

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. 200 mg

CARBAMAZEPIN 200 mg SLAVIA PHARM SRL

CARBAMAZEPIN EEL 200 mg BIO EEL SRL

CARBAMAZEPINA 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.

CARBAMAZEPINA ARENA 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

CARBAMAZEPINA LPH 200 mg 200 mg LABORMED PHARMA SA

CARBAVIM 200 mg VIM SPECTRUM SRL

CARBEPISIL 200 200 mg AC HELCOR SRL

FINLEPSIN 200 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG

NEUROTOP 200 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

TAVER 200 mg MEDOCHEMIE LTD.

TEGRETOL® 200 200 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg

TEGRETOL CR 200 200 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. ELIB. PREL. 300 mg

NEUROTOP® RETARD 300 mg 300 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 300 mg

TIMONIL 300 RETARD 300 mg DESITIN

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. 400 mg

CARBEPISIL 400 400 mg AC HELCOR SRL

TEGRETOL® 400 400 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg

TEGRETOL CR 400 400 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 400 mg

FINLEPSIN 400 RETARD 400 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. ELIB. PREL. 600 mg

NEUROTOP® RETARD 600 mg 600 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 600 mg

TIMONIL 600 RETARD 600 mg DESITIN

N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR.FILM.ELIB.PREL 200 mg

FINLEPSIN 200 RETARD 200 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG

118. N03AX12 GABAPENTINUM Protocol: N025G

N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 100 mg

GABAGAMMA 100 mg 100 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 100 mg 100 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 300 mg
GABAGAMMA 300 mg 300 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 300 mg 300 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
GABARAN 300 mg 300 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 400 mg
GABAGAMMA 400 mg 400 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 400 mg 400 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
GABARAN 400 mg 400 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM COMPR. FILM. 600 mg
GABARAN 600 mg 600 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM COMPR. FILM. 800 mg
GABARAN 800 mg 800 mg RANBAXY UK LTD.

119. N05AD01 HALOPERIDOLUM

N05AD01 HALOPERIDOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
HALOPERIDOL DECANOAT 50 mg/ml GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01 HALOPERIDOLUM COMPR. 5 mg
HALDOL 5 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AD01 HALOPERIDOLUM SOL. INJ. 5 mg/ml
HALOPERIDOL 5 mg/ml 5 mg/ml GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01 HALOPERIDOLUM PIC. ORALE-SOL. 2 mg/ml
HALOPERIDOL 2 mg/ml 2 mg/ml GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N05AD01 HALOPERIDOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 2 mg/ml
HALOPERIDOL 2 mg/ml TERAPIA SA

120. N05BA01 DIAZEPAMUM

NOTĂ: Diazepamum este utilizat ca agent anxiolitic, anticonvulsivant și relaxant muscular de tip central. În tratamentul anxietății se utilizează ca sedativ în anxietatea acută de tip sever cât și în tratamentul agitației asociată cu delirium tremens.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05BA01 DIAZEPAMUM COMPR. 10 mg
DIAZEPAM 10 mg TERAPIA SA
DIAZEPAM 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N05BA01 DIAZEPAMUM SOL. RECTALA 10 mg/2.5 ml
DIAZEPAM DESITIN® SOLUȚIE RECTALA 10 mg 10 mg/2.5 ml DESITIN
N05BA01 DIAZEPAMUM SOL. INJ. 10 mg/2 ml
DIAZEPAM 10 mg 10 mg/2 ml TERAPIA SA
N05BA01 DIAZEPAMUM SOL. RECTALA 5 mg/2.5 ml
DIAZEPAM DESITIN® SOLUȚIE RECTALA 5 mg 5 mg/2.5 ml DESITIN

121. N05BA03 MEDAZEPAMUM *

N05BA03 MEDAZEPAMUM COMPR. 10 mg
MEDAZEPAM 10 mg ARENA GROUP SA
N05BA03 MEDAZEPAMUM CAPS. 10 mg
ANSILAN 10 mg 10 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
N05BA03 MEDAZEPAMUM COMPR. 10 mg
MEDAZEPAM 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
RUDOTEL 10 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG

122. N05BA06 LORAZEPAMUM *

N05BA06 LORAZEPAMUM COMPR. 1 mg
ANXIAR® 1 mg 1 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

123. N05BA08 BROMAZEPAMUM *

N05BA08 BROMAZEPAMUM COMPR. 1.5 mg
BROMAZEPAM LPH 1,5 mg 1.5 mg LABORMED PHARMA SA
CALMEPAM® 1.5 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL
N05BA08 BROMAZEPAMUM COMPR. 3 mg
BROMAZEPAM LPH 3 mg 3 mg LABORMED PHARMA SA

CALMEPAM® 3 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL

LEXOTAN 3 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

LEXOTANIL 3 mg TERAPIA S.A.

124. N05BA12 ALPRAZOLAMUM *

Prescriere limitată: Tulburări de panică, în cazul eșecului la tratamente similare.

Pentru tratamentul de scurtă durată al anxietății moderate sau severe și al anxietății asociate cu depresia.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 0,25 mg

XANAX 0,25 mg 0,25 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 0,5 mg

XANAX 0,5 mg 0,5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 0.25 mg

ALPRAZOLAM LPH® 0,25 mg 0.25 mg LABORMED PHARMA SA

FRONTIN 0,25 mg 0.25 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

PRAZOLEX® 0,25 mg 0.25 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 0.5 mg

ALPRAZOLAM LPH® 0,5 mg 0.5 mg LABORMED PHARMA SA

FRONTIN 0,5 mg 0.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

PRAZOLEX® 0,5 mg 0.5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. ELIB. PREL. 0.5 mg

NEUROL® SR 0,5 0.5 mg ZENTIVA AS

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 1 mg

ALPRAZOLAM LPH® 1 mg 1 mg LABORMED PHARMA SA

FRONTIN 1 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

PRAZOLEX® 1 mg 1 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

XANAX 1 mg 1 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. ELIB. PREL. 1 mg

NEUROL® SR 1 1 mg ZENTIVA AS

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. 2 mg

XANAX 2 mg 2 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

N05BA12 ALPRAZOLAMUM COMPR. ELIB. PREL. 2 mg

NEUROL® SR 2 2 mg ZENTIVA AS

125. N05CD02 NITRAZEPAMUM

Cod restricție 3007: Tratamentul de scurtă durată al insomniei.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CD02 NITRAZEPAMUM COMPR. 2.5 mg

NITRAZEPAM LPH® 2,5 mg 2.5 mg LABORMED PHARMA SA

N05CD02 NITRAZEPAMUM COMPR. 5 mg

NITRAZEPAM 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

NITRAZEPAM LPH® 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA

N05CD02 NITRAZEPAMUM COMPR. 5 mg

NITRAZEPAM 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

NITRAZEPAM LPH® 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA

126. N05CF01 ZOPICLONUM *

Cod restricție 3007: Pentru tratamentul de scurtă durată al insomniei.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CF01 ZOPICLONUM COMPR. FILM. 7.5 mg

ALS-ZOPICLON 7,5 mg 7.5 mg ALSIFCOM INTERMED SRL

IMOVANE 7,5 mg 7.5 mg SANOFI AVENTIS

127. N05CF02 ZOLPIDEMUM *

Cod restricție 3007: Pentru tratamentul de scurtă durată al insomniei.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05CF02 ZOLPIDEMUM COMPR. FILM. 10 mg

HYPNOGEN 10 mg 10 mg ZENTIVA AS

LADINOX 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

SANVAL® 10 mg 10 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

ZOLPIDEM 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
ZOLPIDEM ANTIBIOTICE 10 mg 10 mg ANTIBIOTICE S.A.

128. N06AA04 CLOMIPRAMINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al depresiei în special atunci când este necesară sedarea.
Tratamentul stărilor fobice și obsesiv-compulsive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AA04 CLOMIPRAMINUM DRAJ. 10 mg
ANAFRANIL® 10 mg 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N06AA04 CLOMIPRAMINUM DRAJ. 25 mg
ANAFRANIL® 25 mg 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

129. N06AA09 AMITRIPTYLINUM *

N06AA09 AMITRIPTYLINUM CAPS. RET. 25 mg
AMITRIPTILIN 25 R. DESITIN 25 mg DESITIN
N06AA09 AMITRIPTYLINUM COMPR. FILM. 25 mg
AMITRIPTILINA ARENA 25 mg 25 mg ARENA GROUP S.A.
N06AA09 AMITRIPTYLINUM CAPS. RET. 50 mg
AMITRIPTILIN 50 R. DESITIN 50 mg DESITIN

130. N06AA12 DOXEPINUM *

N06AA12 DOXEPINUM DRAJ. 25 mg
DOXEPIN 25 mg 25 mg TERAPIA SA

131. N06AB03 FLUOXETINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul depresiilor cu sau fără anxietate în special când componenta de sedare nu este necesară.

Tratamentul bulimiei nervoase.

Tratamentul tulburărilor obsesiv compulsive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AB03 FLUOXETINUM CAPS. 20 mg
FLUOXETINE 20 mg 20 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
FLUOXIN 20 mg VIM SPECTRUM SRL
FLURAN 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED
MAGRILAN 20 mg 20 mg MEDOCHEMIE LTD.
N06AB03 FLUOXETINUM COMPR. DISP. 20 mg
PROZAC 20 mg 20 mg ELI LILLY SA

132. N06AB04 CITALOPRAMUM ** Protocol: N008F

N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 10 mg
CITALORAN 10 mg 10 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 20 mg
CITALORAN 20 mg 20 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 40 mg
CITALORAN 40 mg 40 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 40 mg 40 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

133. N06AB05 PAROXETINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive majore.

Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.

Tratamentul atacurilor de panică.

Tratamentul anxietății.

Tratamentul fobiei sociale.

Tratamentul bolii de stres posttraumatic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N06AB05 PAROXETINUM COMPR. 20 mg
ARKETIS 20 mg MEDOCHEMIE LTD.
N06AB05 PAROXETINUM COMPR. FILM. 20 mg
ALS-PAROXETIN 20 mg 20 mg ALSIFCOM INTERMED SRL
PALUXETIL 20 mg 20 mg HEXAL AG

PAXETEN 20 mg 20 mg ACTAVIS GROUP HF.
REXETIN 20 mg GEDEON RICHTER PLC.
SEROXAT 20 mg 20 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC
N06AB05 PAROXETINUM COMPR. FILM. 40 mg
PALUXETIL 40 mg 40 mg HEXAL AG

134. N06AB06 SERTRALINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive inclusiv cu componentă anxioasă.
Tratamentul tulburări obsesiv-compulsive.
Tratamentul atacurilor de panică.
Tratamentul fobiei sociale.
Tratamentul bolii de stres posttraumatic.
Eficiența tratamentului în boala de stres posttraumatic a fost demonstrată doar pentru sexul feminin.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N06AB06 SERTRALINUM COMPR. FILM. 100 mg
ALS-SERTRALINA 100 mg 100 mg ALSIFCOM INTERMED SRL
ASENTRA® 100 mg KRKA D.D.
SERLIFT 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
SERTRALIN SANDOZ 100 mg 100 mg HEXAL AG
SERTRALINA 100 mg 100 mg ARENA GROUP S.A.
SERTRALINA DR. REDDY'S 100 mg 100 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
STIMULOTON® 100 mg 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
N06AB06 SERTRALINUM SOL. ORALĂ 20 mg/ml
ZOLOFT® 20 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
N06AB06 SERTRALINUM COMPR. FILM. 50 mg
ALS-SERTRALINA 50 mg 50 mg ALSIFCOM INTERMED SRL
ASENTRA® 50 mg KRKA D.D.
SERLIFT 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
SERTRALIN 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.
SERTRALIN SANDOZ 50 mg 50 mg HEXAL AG
SERTRALINA 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
SERTRALINA DR. REDDY'S 50 mg 50 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
STIMULOTON® 50 mg 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
ZOLOFT 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

135. N06AB08 FLUVOXAMINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul tulburărilor depresive majore.
Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N06AB08 FLUVOXAMINUM COMPR. FILM. 100 mg
FEVARIN® 100 100 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
FLUVOXAMINE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
N06AB08 FLUVOXAMINUM COMPR. FILM. 50 mg
FEVARIN® 50 50 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
FLUVOXAMINE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

136. N06AX03 MIANSERINUM *

N06AX03 MIANSERINUM COMPR. FILM. 10 mg
MIANSERIN 10 10 mg REMEDICA LTD.
N06AX03 MIANSERINUM DRAJ. 10 mg
MIANSERIN 10 mg 10 mg TERAPIA SA
N06AX03 MIANSERINUM COMPR. FILM. 30 mg
MIANSERIN 30 30 mg REMEDICA LTD.
N06AX03 MIANSERINUM DRAJ. 30 mg
MIANSERIN 30 mg 30 mg TERAPIA SA

137. N06AX11 MIRTAZAPINUM *

Prescriere limitată: Tratamentul episoadelor depresive majore.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. DISP. 15 mg

REMERON® SOLTAB 15 mg 15 mg ORGANON NV
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. FILM. 15 mg
ESPRITAL® 15 15 mg ZENTIVA AS
MIRZATEN® 15 mg 15 mg KRKA D.D.
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. DISP. 30 mg
REMERON® SOLTAB 30 mg 30 mg ORGANON NV
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. FILM. 30 mg
ESPRITAL® 30 30 mg ZENTIVA AS
MIRTAZAPINE-TEVA 30 mg 30 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
MIRZATEN® 30 mg 30 mg KRKA D.D.
PHARMATAZ 30 mg 30 mg ACTAVIS GROUP HF.
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. DISP. 45 mg
REMERON® SOLTAB 45 mg 45 mg ORGANON NV
N06AX11 MIRTAZAPINUM COMPR. FILM. 45 mg
ESPRITAL® 45 45 mg ZENTIVA AS
MIRZATEN® 45 mg 45 mg KRKA D.D.

138. N06AX16 VENLAFAXINUM ** Protocol: N013F
N06AX16 VENLAFAXINUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
EFFECTIN ER 150 mg 150 mg WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
VELAXIN 150 mg 150 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
N06AX16 VENLAFAXINUM COMPR. 37.5 mg
VELAXIN 37,5 mg 37.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
VENLAFAXINA LPH 37,5 mg 37.5 mg LABORMED PHARMA SA
N06AX16 VENLAFAXINUM CAPS. ELIB. PREL. 75 mg
EFFECTIN ER 75 mg 75 mg WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
VELAXIN 75 mg 75 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
N06AX16 VENLAFAXINUM COMPR. 75 mg
VELAXIN 75 mg 75 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
VENLAFAXINA LPH 75 mg 75 mg LABORMED PHARMA SA

139. N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM
N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM SOL. INJ. 0.5 mg/ml
MIOSTIN 0,5 mg/ml 0.5 mg/ml ZENTIVA S.A.
N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM COMPR. 15 mg
NEOSTIGMINA LPH 15 mg 15 mg LABORMED PHARMA SA

140. P01AB01 METRONIDAZOLUM
Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.
P01AB01 METRONIDAZOLUM COMPR. 250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (P01AB01) 250 mg ZENTIVA SA
METRONIDAZOL 250 mg (P01AB1) 250 mg ARENA GROUP SA
P01AB01 METRONIDAZOLUM COMPR. FILM. 250 mg
FLAGYL 250 mg LABORATOIRE AVENTIS
P01AB01 METRONIDAZOLUM SUSP. ORALĂ 4%
FLAGYL 4% (P01AB01) 4% LABORATOIRE AVENTIS

141. P01AB02 TINIDAZOLUM
Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi.
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol.
P01AB02 TINIDAZOLUM COMPR. FILM. 500 mg
FASIGYN (P01AB02) 500 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
TINIZOL® 500 mg (P01AB02) 500 mg ZENTIVA S.A.
TIPROGYN 500 500 mg AC HELCOR SRL
P01AB02 TINIDAZOLUM COMPR. FILM. 500 mg
FASIGYN (P01AB02) 500 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
TINIZOL® 500 mg (J01XD02) 500 mg ZENTIVA S.A.
TIPROGYN 500 500 mg AC HELCOR SRL

142. P02CA03 ALBENDAZOLUM

P02CA03 ALBENDAZOLUM SUSP. ORALĂ 0.4 g/10 ml
ZENTEL 0,4 g/10 ml 0.4 g/10 ml GLAXOSMITHKLINE EXPORT LTD.
P02CA03 ALBENDAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg
DUADOR 200 mg 200 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
ZENTEL 200 mg 200 mg GLAXOSMITHKLINE EXPORT LTD.
P02CA03 ALBENDAZOLUM COMPR. 400 mg
ESKAZOLE 400 mg GLAXO SMITHKLINE EXPORT LTD.
P02CA03 ALBENDAZOLUM SUSP. ORALĂ 400 mg
ALBENDAZOL BIOFARM 400 mg 400 mg BIOFARM S.A.
P02CA03 ALBENDAZOLUM COMPR.FILM 200 mg
ALBENDAZOL 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.

143. P02CE01 LEVAMISOLUM

P02CE01 LEVAMISOLUM COMPR. 150 mg
DECARIS 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
P02CE01 LEVAMISOLUM COMPR. 50 mg
DECARIS 50 mg 50 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

144. R03AC02 SALBUTAMOLUM

R03AC02 SALBUTAMOLUM SUSP. INHAL. PRESURIZATĂ 100 µg/doza
ASTHALIN INHALER 100 µg/doza CIPLA (UK) LIMITED
ECOSAL Easi-Breath 100 µg/doza IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
VENTOLIN 100 INHALER CFC-FREE 100 µg/doza GLAXOWELLCOME UK LTD.
R03AC02 SALBUTAMOLUM SOL. INHAL. 5 mg/ml
VENTOLIN® 5 mg/ml GLAXOWELLCOME UK LTD.

145. R03BA01 BECLOMETASONUM *

R03BA01 BECLOMETASONUM AEROSOL SOL. INHAL. 100 µg/doza
ECOBEC 100 µg CFC FREE 100 µg/doza IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
ECOBEC EASI-BREATHE 100 µg CFC FREE 100 µg/doza IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
R03BA01 BECLOMETASONUM SPRAY NAZ.,SUSP. 100 µg/doza
RINOCLENIL 100 100 µg/doza CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
R03BA01 BECLOMETASONUM AEROSOL SOL. INHAL. 250 µg/doza
ECOBEC 250 µg CFC FREE 250 µg/doza IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
ECOBEC EASI-BREATHE 250 µg CFC FREE 250 µg/doza IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
R03BA01 BECLOMETASONUM SOL. DE INHALAT PRESURIZATĂ 250 µg/doza
BECLOFORTE® CFC-Free 250 µg/doza GLAXO WELLCOME UK LTD.
R03BA01 BECLOMETASONUM SOL. INHALAT PRESURIZATĂ 250 µg/doza
CLENIL® JET 250 µg 250 µg/doza CHIESI FARMACEUTICI SPA
R03BA01 BECLOMETASONUM SOL. DE INHALAT PRESURIZATĂ 50 µg/doza
BECOTIDE® CFC-Free 50 µg/doza GLAXO WELLCOME UK LTD.

146. R03BA02 BUDESONIDUM *

R03BA02 BUDESONIDUM PULB. INHAL. 200 µg/doza
FRENOLYN 200 200 µg/doza MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
R03BA02 BUDESONIDUM PULB. INHAL. 200 µg/doza
PULMICORT TURBUHALER 200 µg/doza 200 µg/doza ASTRAZENECA AB
R03BA02 BUDESONIDUM PULB. INHAL. 400 µg/doza
FRENOLYN 400 400 µg/doza MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL

147. R03BB01 IPRATROPII BROMIDUM *

R03BB01 IPRATROPII BROMIDUM AEROSOL 20 µg/doza
IPRAVENT 20-INHALER 20 µg/doza CIPLA (UK) LIMITED

148. R03CC02 SALBUTAMOLUM

R03CC02 SALBUTAMOLUM SOL. ORALĂ 0.04%
SALBUTAMOL T 0.04% TIS FARMACEUTIC SA
R03CC02 SALBUTAMOLUM SOL. INJ. 0.5 mg/ml
VENTOLIN® 0.5 mg/ml GLAXO WELLCOME UK LTD.
R03CC02 SALBUTAMOLUM SIROP 2 mg/5 ml
SALBUTAMOL EIPICO 2 mg/5 ml 2 mg/5 ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
VENTOLIN® 2 mg/5 ml GLAXOWELLCOME UK LTD.

R03CC02 SALBUTAMOLUM SOL. ORALĂ 2 mg/5 ml
SALBUTAMOL 2 mg/5 ml TERAPIA S.A.

149. R03DA04 THEOPHYLLINUM

Datorită efectelor variabile ale alimentelor asupra absorbției teofilinei, pacienții care folosesc un anumit preparat nu trebuie să îl schimbe cu un altul fără o monitorizare adecvată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03DA04 THEOPHYLLINUM CAPS. ELIB. PREL. 100 mg

TEOFILINA SR 100 mg 100 mg TERAPIA SA

THEO SR 100 100 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL

R03DA04 THEOPHYLLINUM CAPS. ELIB. PREL. 200 mg

TEOFILINA SR 200 mg 200 mg TERAPIA SA

TEOTARD® 200 200 mg KRKA D.D.

THEO SR 200 200 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL

R03DA04 THEOPHYLLINUM CAPS. ELIB. PREL. 300 mg

TEOFILINA SR 300 mg 300 mg TERAPIA SA

THEO SR 300 300 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL

R03DA04 THEOPHYLLINUM CAPS. ELIB. PREL. 350 mg

TEOTARD® 350 350 mg KRKA D.D.

R03DA04 THEOPHYLLINUM CAPS. ELIB. PREL. 50 mg

TEOFILINA SR 50 mg 50 mg TERAPIA SA

150. R05DA04 CODEINUM

R05DA04 CODEINUM COMPR. 15 mg

CODEINA FOSFAT 15 mg SLAVIA PHARM SRL

CODEINA FOSFAT 15 mg 15 mg OZONE LABORATORIES LTD.

CODEINA FOSFAT LPH 15 mg 15 mg LABORMED PHARMA SA

CODEINA FOSFORICA 15 mg BIO EEL SRL

CODEINA FOSFORICA 15 mg 15 mg MAGISTRA C&C

FARMACOD 15 mg FARMACOM SA

FOSFAT DE CODEINA 15 mg 15 mg SINTOFARM SA

151. R06AB04 CHLORPHENAMINUM

R06AB04 CHLORPHENAMINUM COMPR. 4 mg

CLORFENIRAMIN 4 mg LABORMED PHARMA SA

152. R06AE07 CETIRIZINUM

R06AE07 CETIRIZINUM COMPR. FILM. 10 mg

CELERG 10 mg AC HELCOR PHARMA SRL

R06AE07 CETIRIZINUM COMPR. FILM. 10 mg

LETIZEN® 10 mg 10 mg KRKA D.D.

R06AE07 CETIRIZINUM SOL. ORALĂ 1 mg/ml

LETIZEN 1 mg/ml KRKA D.D.

R06AE07 CETIRIZINUM PICĂTURI ORALE-SOL. 10 mg/ml

ZYRTEC® 10 mg/ml U.C.B. GMBH

153. R06AX17 KETOTIFENUM

R06AX17 KETOTIFENUM CAPS. 1 mg

KETOF 1 mg 1 mg HEXAL AG

R06AX17 KETOTIFENUM COMPR. 1 mg

H-KETOTIFEN 1 mg AC HELCOR SRL

KETOTIFEN 1 mg MAGISTRA C&C

KETOTIFEN LPH® 1 mg 1 mg LABORMED PHARMA SA

R06AX17 KETOTIFENUM SIROP 1 mg/5 ml

FRENASMA 1 mg/5 ml FARAN LABORATORIES S.A.

KETOF 1 mg/5 ml 1 mg/5 ml HEXAL AG

154. S01AX13 CIPROFLOXACINUM

S01AX13 CIPROFLOXACINUM UNG. OFT. 0.3%

CIPLOX 0.3% CIPLA (UK) LIMITED

155. S01BC03 DICLOFENACUM

S01BC03 DICLOFENACUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.1%

DICLOGESIC 0,1% PICĂTURI OFTALMICE, SOLUȚIE 0.1% DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.

UNICLOPHEN® 0,1% 0.1% UNIMED PHARMA LTD.

VOLTAREN OPHTHA CD 0.1% NOVARTIS PHARMA GMBH

S01BC03 DICLOFENACUM PIC. OFT.-SOL. 1 mg/ml

DICLOFENAC RPH 1 mg/ml ROMPHARM COMPANY SRL

S01BC03 DICLOFENACUM PIC.OFT.-SOL. 1 mg/ml

VURDON 1 mg/ml HELP S.A. PHARMACEUTICALS

156. S01CA05 COMBINAȚII (BETHAMETASONUM + ANTIINFECȚIOASE)

S01CA05 COMBINAȚII (BETHAMETASONUM + ANTIINFECȚIOASE) UNG. OFT. 0,2 g + 0,5 g

BETABIOPTAL 0,2 g + 0,5 g FARMILA FARMACEUTICI

S01CA05 COMBINAȚII (BETHAMETASONUM + ANTIINFECȚIOASE) PICĂTURI OFT. SUSP. 0,2 g + 0,5 g

BETABIOPTAL 0,2 g + 0,5 g FARMILA FARMACEUTICI MILANO SPA

CAPITOLUL 2: SUBLISTA B - MEDICAMENTE CU NIVEL DE COMPENSARE 50% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

157. A02BC02 PANTOPRAZOLUM

A02BC02 PANTOPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 20 mg

CONTROLOC 20 mg 20 mg ALTANA PHARMA AG

Prescriere limitată: Menținerea rezultatelor terapiei refluxului gastro-esofagian

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian

Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung la pacienții cu factori de risc gastrointestinal.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 20 mg.

A02BC02 PANTOPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 40 mg

CONTROLOC 40 mg 40 mg ALTANA PHARMA AG

Prescriere limitată: Boala de reflux gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 40 mg.

A02BC02 PANTOPRAZOLUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg

CONTROLOC 40 mg LIOFILIZAT PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ 40 mg ALTANA PHARMA AG

158. A02BC05 ESOMEPRAZOLUM

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 40 mg

NEXIUM 40 mg 40 mg ASTRAZENECA AB

Prescriere limitată: Terapia refluxului gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Sindromul Zollinger-Ellison.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 40 mg.

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 40 mg

NEXIUM® 40 mg ASTRAZENECA AB

A02BC05 ESOMEPRAZOLUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 20 mg

NEXIUM 20 mg 20 mg ASTRAZENECA AB

Prescriere limitată: Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Prescriere limitată: Menținerea rezultatelor terapiei refluxului gastro-esofagian.

Prescriere limitată: Profilaxia ulcerului gastro-duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene pe termen lung la pacienții cu factori de risc gastrointestinali.

Se aplică pentru toate denumirile comerciale și formele farmaceutice corespunzătoare concentrației de 20 mg.

159. A02BX02 SUCRALFATUM

A02BX02 SUCRALFATUM COMPR. 1 g

GASTROFAIT 1 g E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

SUCRALAN® 1 g LANNACHER HEILMITTEL GMBH

VENTER 1 g KRKA D.D.

160. A02BX05 BISMUTHI SUBCITRAS

A02BX05 BISMUTHI SUBCITRAS COMPR. FILM. 120 mg
DE-NOL 120 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

161. A03AB06 OTILONIUM BROMIDUM

A03AB06 OTILONIUM BROMIDUM COMPR. FILM. 40 mg
SPASMOMEN® 40 mg A. MENARINI IND. FARM. RIUNITE SRL

162. A06AD15 MACROGOLUM *(2)

A06AD15 MACROGOLUM PULB. PT. SOL. ORALĂ
FORTTRANS® BEAUFOR IPSEN INT.

163. A07AA11 RIFAXIMINUM

A07AA11 RIFAXIMINUM COMPR. FILM. 200 mg
NORMIX 200 mg 200 mg ALFA WASSERMANN SPA

164. A07EA06 BUDESONIDUM **

Prescriere limitată: Inducerea remisiunii formelor ușoare/moderate de boala Crohn cu afectare ileală sau/și de colon ascendent.

A07EA06 BUDESONIDUM CAPS. GASTROREZ. 3 mg
BUDENOFALK 3 mg DR. FALK PHARMA GMBH

165. A07XA04 RACECADOTRILUM

A07XA04 RACECADOTRILUM CAPS. 100 mg
HIDRASEC 100 mg 100 mg LAB. FOURNIER SA
A07XA04 RACECADOTRILUM PULB. PT. SOL. ORALĂ 10 mg
HIDRASEC 10 mg 10 mg LAB. FOURNIER SA
A07XA04 RACECADOTRILUM PULB. PT. SOL. ORALĂ 30 mg
HIDRASEC 30 mg 30 mg LAB. FOURNIER SA

166. A08AA10 SIBUTRAMINUM ** Protocol: A003E**

A08AA10 SIBUTRAMINUM CAPS. 10 mg
LINDAXA 10 10 mg ZENTIVA A.S.
REDUCTIL 10 mg 10 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
A08AA10 SIBUTRAMINUM CAPS. 15 mg
LINDAXA 15 15 mg ZENTIVA A.S.
REDUCTIL 15 mg 15 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

167. A08AB01 ORLISTATUM ** Protocol: A001E**

A08AB01 ORLISTATUM CAPS. 120 mg
XENICAL 120 mg 120 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

168. A08AX01 RIMONABANTUM ** Protocol: A031E**

A08AX01 RIMONABANTUM COMPR. FILM. 20 mg
ACOMPLIA 20 mg 20 mg SANOFI AVENTIS

169. A11CC03 ALFACALCIDOLUM

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.25 µg
ALPHA D3 0,25 µg 0.25 µg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.50 µg
ALPHA D3 0.50 µg 0.50 µg TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

170. A16AX01 ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) **# Protocol: A021E

A16AX01 ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) SOL. PERF. 12 mg/ml
THIOGAMMA® TURBO-SE 12 mg/ml WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
THIOGAMMA® TURBO-SET 12 mg/ml WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
A16AX01 ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) CONC. PT. SOL. PERF. 30 mg/ml
THIOGAMMA® 600 INJEKT 30 mg/ml WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
A16AX01 ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) COMPR. FILM. 600 mg
THIOGAMMA® 600 oral 600 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

171. B01AB04 DALTEPARINUM **# Protocol: B008D

B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 10000 ui/ml
FRAGMIN 10000 UI/ml 10000 ui/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 15000 ui/0.6 ml
FRAGMIN15000 UI/0,6 ml 15000 ui/0.6 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 2500 ui/0.2 ml

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml 2500 ui/0.2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
 B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 5000 ui/0.2 ml
 FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml 5000 ui/0.2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
 B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 7500 ui/0.3 ml
 FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml 7500 ui/0.3 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

172. B01AB05 ENOXAPARINUM **# Protocol: B008D

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
 CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
 CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
 CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 8000ui anti-Xa/0.8 ml
 CLEXANE 8000ui anti-Xa/0.8 ml 8000ui anti-Xa/0.8 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
 CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
 CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS
 B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
 CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

173. B01AB06 NADROPARINUM **# Protocol: B008D

B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 11400 uiAXa/0.6 ml
 FRAXODI 11400 UI anti-factor Xa/0,6 ml 11400 uiAXa/0.6 ml GLAXO GROUP LTD.
 B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 15200 uiAXa/0.8 ml
 FRAXODI 15200 UI anti-factor Xa/0,8 ml 15200 uiAXa/0.8 ml GLAXO GROUP LTD.
 B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 2850 ui AFXa/0.3 ml
 FRAXIPARINE® 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml 2850 ui AFXa/0.3 ml GLAXO GROUP LTD.
 B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 3800 ui AFXa/0.4 ml
 FRAXIPARINE® 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml 3800 ui AFXa/0.4 ml GLAXO GROUP LTD.
 B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 5700 ui AFXa/0.6 ml
 FRAXIPARINE® 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml 5700 ui AFXa/0.6 ml GLAXO GROUP LTD.
 B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 7600 ui AXa/0.8 ml
 FRAXIPARINE® 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml 7600 ui AXa/0.8 ml GLAXO GROUP LTD.

174. B01AB08 REVIPARINUM **# Protocol: B008D

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml
 CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
 B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml
 CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

175. B01AB10 TINZAPARINUM **# Protocol: B008D

B01AB10 TINZAPARINUM SOL. INJ. 10000u ANTIF. Xa/ml
 INNOHEP 10000u ANTIF. Xa/ml LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS
 B01AB10 TINZAPARINUM SOL. INJ. 20000u ANTIF. Xa/ml
 INNOHEP 20000u ANTIF. Xa/ml LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

176. B01AB11 SULODEXIDUM ** Protocol: B014I

B01AB11 SULODEXIDUM CAPS. MOI 250ULS
 VESSEL DUE F 250ULS ALFA WASSERMANN SPA
 B01AB11 SULODEXIDUM SOL. INJ. 600ULS/2 ml
 VESSEL DUE F 600ULS/2 ml ALFA WASSERMANN SPA

177. B01AC04 CLOPIDOGRELUM ** Protocol: B009I;B010I

B01AC04 CLOPIDOGRELUM COMPR. FILM. 75 mg
 PLAVIX 75 mg 75 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB

Cod restricție 1719: Prevenția recurenței accidentului vascular ischemic sau a accidentului ischemic tranzitor la pacienții cu istoric de episoade ischemice cerebrovasculare conform protocolului de prescriere.

Cod restricție 1722: Prevenția recurenței infarctului de miocard sau a anginei instabile la pacienții cu istoric de evenimente ischemice cardiace simptomatice conform protocolului de prescriere.

Cod restricție 3008: Tratamentul antiagregant al ateromatozei extensive (carotidiene, coronariene și

periferice).

178. B01AC30 COMBINAȚII (DIPYRIDAMOLUM + ACIDUM ACETYLSALICYLICUM) ** Protocol: B010I
B01AC30 COMBINAȚII (DIPYRIDAMOLUM + ACIDUM ACETYLSALICYLICUM) CAPS. ELIB. MODIF.
AGGRENOLX BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

179. B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM **# Protocol: B008D
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 10 mg/0.8 ml
ARIXTRA 10 mg/0.8 ml 10 mg/0.8 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 2.5 mg/0.5 ml
ARIXTRA 2.5 mg/0.5 ml 2.5 mg/0.5 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 5 mg/0.4 ml
ARIXTRA 5 mg/0.4 ml 5 mg/0.4 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AX05 FONDAPARINUX SODIUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 7.5 mg/0.6 ml
ARIXTRA 7.5 mg/0.6 ml 7.5 mg/0.6 ml GLAXO GROUP LTD.

180. B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ
B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ SOL. INJ./PERF. 20 mg/ml
VENOFER® 20 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

Cod restricție 2070: Anemie feriprivă, la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate documentată la fier polimaltozat și la care este indicată administrarea continuă intravenoasă.

181. B01AC18 TRIFLUSALUM
B01AC18 TRIFLUSALUM CAPS. 300 mg
AFLEN® 300 mg ZENTIVA S.A.

182. C01BB02 MEXILETINUM
C01BB02 MEXILETINUM CAPS. 200 mg
MEXITIL® 200 mg 200 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

183. C01EB17 IVABRADINUM ** Protocol: C003I
C01EB17 IVABRADINUM COMPR. FILM. 5 mg
CORLENTOR 5 mg 5 mg LES LAB. SERVIER
C01EB17 IVABRADINUM COMPR. FILM. 7.5 mg
CORLENTOR 7,5 mg 7.5 mg LES LAB. SERVIER

184. C02AC05 MOXONIDINUM
Prescriere limitată: Hipertensiune arterială esențială la pacienții care primesc tratament antihipertensiv concomitent.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C02AC05 MOXONIDINUM COMPR. FILM. 0.2 mg
MOXOGAMMA 0,2 mg 0.2 mg WORWAG PHARMA GMBH
PHYSIOTENS 0,2 0.2 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH
C02AC05 MOXONIDINUM COMPR. FILM. 0.3 mg
MOXOGAMMA 0,3 mg 0.3 mg WORWAG PHARMA GMBH
C02AC05 MOXONIDINUM COMPR. FILM. 0.4 mg
MOXOGAMMA 0,4 mg 0.4 mg WORWAG PHARMA GMBH
PHYSIOTENS 0,4 0.4 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

185. C02AC06 RILMENIDINUM
C02AC06 RILMENIDINUM COMPR. 1 mg
TENAXUM 1 mg LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE

186. C02CA01 PRAZOSINUM
C02CA01 PRAZOSINUM COMPR. 1 mg
MINIPRESS® 1 mg 1 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
C02CA01 PRAZOSINUM COMPR. 2 mg
MINIPRESS® 2 mg 2 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

187. C03DA04 EPLERENONUM *#
Prescriere limitată: Insuficiență cardiacă cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 40% sau mai puțin, apărută la 3-14 zile de la un infarct miocardic acut. Tratamentul cu eplerenone trebuie început la maximum 14 zile de la data apariției infarctului miocardic acut. Data infarctului miocardic acut și data inițierii tratamentului cu eplerenone trebuie documentate în fișa pacientului.

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C03DA04 EPLERENONUM COMPR. FILM. 25 mg
INSPIRA 25 mg 25 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
C03DA04 EPLERENONUM COMPR. FILM. 50 mg
INSPIRA 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

188. C04AE02 NICERGOLINUM
C04AE02 NICERGOLINUM COMPR. FILM. 10 mg
NICERGOLINA LPH 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
C04AE02 NICERGOLINUM DRAJ. 10 mg
NICERIUM® 10 10 mg HEXAL AG
SINERGOLIN 10 10 mg SINTOFARM SA
C04AE02 NICERGOLINUM CAPS. ELIB. MODIF. 15 mg
NICERIUM® 15 15 mg HEXAL AG
C04AE02 NICERGOLINUM CAPS. ELIB. MODIF. 30 mg
NICERIUM® 30 UNO 30 mg HEXAL AG
C04AE02 NICERGOLINUM COMPR. FILM. 30 mg
NICERGOLINA LPH 30 mg 30 mg LABORMED PHARMA SA
SERMION 30 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
C04AE02 NICERGOLINUM DRAJ. 30 mg
SINERGOLIN 30 30 mg SINTOFARM SA
C04AE02 NICERGOLINUM COMPR. FILM. 5 mg
NICERGOLINA LPH 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA

189. C04AX07 VINCAMINUM
C04AX07 VINCAMINUM DRAJ. 10 mg
VINCAMINA 10 mg BIOFARM SA
C04AX07 VINCAMINUM COMPR. 20 mg
VINCAMIL 20 mg FARMACEUTICI ECOBI S.AS
C04AX07 VINCAMINUM CAPS. ELIB. PREL. 30 mg
OXYBRAL SR 30 mg 30 mg GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL

190. C04AXN1 GINKGO BILOBA ** Protocol: C001I
C04AXN1 GINKGO BILOBA COMPR. FILM. 120 mg
GINGIUM 120m 120 mg HEXAL AG
C04AXN1 GINKGO BILOBA COMPR. FILM. 40 mg
GINGIUM 40 mg 40 mg HEXAL AG
TEBOKAN 40 mg DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO KG
C04AXN1 GINKGO BILOBA CAPS. 80 mg
BILOBIL FORTE 80 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
C04AXN1 GINKGO BILOBA COMPR. FILM. 80 mg
GINGIUM 80 mg 80 mg HEXAL AG

191. C05CA53 DIOSMINUM (COMBINATII) ** Protocol: B016I
C05CA53 DIOSMINUM (COMBINATII) COMPR. FILM. 500 mg
DETRALEX® 500 mg LES LAB. SERVIER IND.

192. C07AB12 NEBIVOLOLUM
C07AB12 NEBIVOLOLUM COMPR. 5 mg
NEBILET® 5 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

193. C07BB07 COMBINAȚII (BISOPROLOLUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)
C07BB07 COMBINAȚII (BISOPROLOLUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. FILM.
LODOZ 10 mg MERCK KGAA
LODOZ 2,5 mg MERCK KGAA
LODOZ 5 mg MERCK KGAA

194. C07EBN1 COMBINAȚII (METOPROLOLUM + FELODIPINUM)
C07EBN1 COMBINAȚII (METOPROLOLUM + FELODIPINUM) COMPR. ELIB. PREL. 50 mg + 5 mg
LOGIMAX® 50 mg + 5 mg ASTRAZENECA AB

195. C08CA09 LACIDIPINUM
C08CA09 LACIDIPINUM COMPR. FILM. 4 mg
LACIPIL 4 mg 4 mg GLAXO OPERATIONS UK LTD.

196. C08CA13 LERCANIDIPINUM

C08CA13 LERCANIDIPINUM COMPR. FILM. 10 mg
LERIDIP 10 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
C08CA13 LERCANIDIPINUM COMPR. FILM. 20 mg
LERIDIP 20 20 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

197. C09AA04 PERINDOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA04 PERINDOPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
PRESTARIUM 10 mg 10 mg LES LAB. SERVIER IND.
C09AA04 PERINDOPRILUM COMPR. 4 mg
PRESTARIUM® 4 mg 4 mg LES LAB. SERVIER IND.
C09AA04 PERINDOPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
PRESTARIUM 5 mg 5 mg LES LAB. SERVIER IND.
C09AA04 PERINDOPRILUM COMPR. 8 mg
PRESTARIUM® 8 mg 8 mg LES LAB. SERVIER IND.

198. C09AA07 BENAZEPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA07 BENAZEPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
BENAZEPRIL STADA 10 mg 10 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
CIBACEN® 10 mg 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
C09AA07 BENAZEPRILUM COMPR. FILM. 20 mg
BENAZEPRIL STADA 20 mg 20 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
CIBACEN® 20 mg 20 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
C09AA07 BENAZEPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
BENAZEPRIL STADA 5 mg 5 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
CIBACEN® 5 mg 5 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

199. C09AA10 TRANDOLAPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA10 TRANDOLAPRILUM CAPS. 0.5 mg
GOPTEN® 0,5 mg 0.5 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
C09AA10 TRANDOLAPRILUM CAPS. 2 mg
GOPTEN® 2 mg 2 mg ABBOTT GMBH&CO.KG
C09AA10 TRANDOLAPRILUM CAPS. 4 mg
GOPTEN® 4 mg 4 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

200. C09AA15 ZOFENOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

C09AA15 ZOFENOPRILUM COMPR. FILM. 30 mg
ZOMEN® 30 mg 30 mg BERLIN CHEMIE AG
C09AA15 ZOFENOPRILUM COMPR. FILM. 7.5 mg
ZOMEN® 7,5 mg 7.5 mg BERLIN CHEMIE AG

201. C09BA04 COMBINAȚII (PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09BA04 COMBINAȚII (PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM) COMPR. 2 mg + 0.625 mg
NOLIPREL® 2 mg + 0.625 mg LES LAB. SERVIER IND.
C09BA04 COMBINAȚII (PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM) COMPR. 4 mg + 1.25 mg
NOLIPREL FORTE® 4 mg + 1.25 mg LES LAB. SERVIER IND.
PRESTARIUM PLUS 4 mg + 1.25 mg LES LAB. SERVIER IND.

202. C09BA06 COMBINAȚII (QUINAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09BA06 COMBINAȚII (QUINAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. FILM. 10 mg/12.5 mg
ACCUZIDE 10 mg/12.5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

C09BA06 COMBINAȚII (QUINAPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. FILM. 20 mg/12.5 mg
ACUZIDE FORTE 20 mg/12.5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

203. C09BA09 COMBINAȚII (FOSINOPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09BA09 COMBINAȚII (FOSINOPRILUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 20 mg/12.5 mg
FOSINOZIDE 20 mg/12,5 mg 20 mg/12.5 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

204. C09BB02 COMBINAȚII (NITRENDIPINUM + ENALAPRILUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09BB02 COMBINAȚII (NITRENDIPINUM + ENALAPRILUM) COMPR. 10 mg + 20 mg
ENEAS 10 mg + 20 mg VITA CIENTIFICA SL

205. C09BB10 COMBINAȚII (VERAPAMILUM + TRANDOLAPRILUM)

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09BB10 COMBINAȚII (VERAPAMILUM + TRANDOLAPRILUM) COMPR.FILM.ELIB.MODIF. 180 mg/2 mg
TARKA 180 mg/2 mg ABBOTT GMBH&CO.KG

206. C09CA03 VALSARTANUM

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09CA03 VALSARTANUM COMPR. FILM. 160 mg
DIOVAN 160 mg 160 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
C09CA03 VALSARTANUM COMPR. FILM. 80 mg
DIOVAN 80 mg 80 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

207. C09CA04 IRBESARTANUM

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09CA04 IRBESARTANUM COMPR. FILM. 150 mg
APROVEL 150 mg 150 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB
C09CA04 IRBESARTANUM COMPR. FILM. 300 mg
APROVEL 300 mg 300 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB

208. C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL COMPR. 16 mg
ATACAND 16 mg ASTRAZENECA AB
C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL COMPR. 8 mg
ATACAND 8 mg ASTRAZENECA AB

209. C09CA07 TELMISARTANUM

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09CA07 TELMISARTANUM COMPR. 40 mg

MICARDIS 40 mg 40 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

PRITOR 40 mg 40 mg BAYER HEALTHCARE AG

C09CA07 TELMISARTANUM COMPR. 80 mg

MICARDIS 80 mg 80 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

PRITOR 80 mg 80 mg BAYER HEALTHCARE AG

210. C09DA01 COMBINAȚII (LOSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA01 COMBINAȚII (LOSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. FILM. 50 mg + 12.5 mg

HYZAAR® 50 mg/12,5 mg 50 mg + 12.5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

211. C09DA03 COMBINAȚII (VALSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA03 COMBINAȚII (VALSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. FILM. 80 mg/12.5 mg

CO-DIOVAN 80 mg/12,5 mg 80 mg/12.5 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

212. C09DA04 COMBINAȚII (IRBERSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA04 COMBINAȚII (IRBERSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 150 mg/12.5 mg

COAPROVEL 150 mg/12.5 mg 150 mg/12.5 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB SNC

C09DA04 COMBINAȚII (IRBERSARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 300 mg/12.5 mg

COAPROVEL 300 mg/12.5 mg 300 mg/12.5 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB SNC

213. C09DA07 COMBINAȚII (TELMISARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DA07 COMBINAȚII (TELMISARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 80/12.5 mg

MICARDISPLUS 80/12.5 mg 80/12.5 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

C09DA07 COMBINAȚII (TELMISARTANUM + HYDROCHLOROTHIAZIDUM) COMPR. 80 mg/12.5 mg

PRITOR PLUS 80 mg/12,5 mg 80 mg/12.5 mg BAYER HEALTHCARE AG

214. C09DB01 COMBINAȚII (VALSARTANUM + AMLODIPINUM)

Prescriere limitată: Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții ale căror valori tensionale nu pot fi controlate adecvat cu celelalte clase de medicamente antihipertensive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09DB01 COMBINAȚII (VALSARTANUM + AMLODIPINUM) COMPR. FILM. 10 mg/160 mg

EXFORGE 10 mg/160 mg 10 mg/160 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

C09DB01 COMBINAȚII (VALSARTANUM + AMLODIPINUM) COMPR. FILM. 5 mg/160 mg

EXFORGE 5 mg/160 mg 5 mg/160 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

C09DB01 COMBINAȚII (VALSARTANUM + AMLODIPINUM) COMPR. FILM. 5 mg/80 mg

EXFORGE 5 mg/80 mg 5 mg/80 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

215. C10AA04 FLUVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA04 FLUVASTATINUM CAPS. 20 mg

LESCOL® 20 20 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

C10AA04 FLUVASTATINUM CAPS. 40 mg

LESCOL® 40 40 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

C10AA04 FLUVASTATINUM COMPR. ELIB. PREL. 80 mg

LESCOL® XL 80 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

216. C10AA05 ATORVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA05 ATORVASTATINUM COMPR. FILM. 10 mg

SORTIS 10 mg 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

C10AA05 ATORVASTATINUM COMPR. FILM. 20 mg

SORTIS 20 mg 20 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

C10AA05 ATORVASTATINUM COMPR. FILM. 40 mg

SORTIS 40 mg 40 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

C10AA05 ATORVASTATINUM COMPR. FILM. 80 mg

SORTIS 80 mg 80 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

217. C10AA07 ROSUVASTATINUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AA07 ROSUVASTATINUM COMPR. FILM. 10 mg

CRESTOR 10 mg 10 mg ASTRAZENECA UK LTD.

C10AA07 ROSUVASTATINUM COMPR. FILM. 20 mg

CRESTOR 20 mg 20 mg ASTRAZENECA UK LTD.

C10AA07 ROSUVASTATINUM COMPR. FILM. 40 mg

CRESTOR 40 mg 40 mg ASTRAZENECA UK LTD.

C10AA07 ROSUVASTATINUM COMPR. FILM. 5 mg

CRESTOR 5 mg 5 mg ASTRAZENECA UK LTD.

218. C10AB02 BEZAFIBRATUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AB02 BEZAFIBRATUM DRAJ. 200 mg

REGADRIN® B 200 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

219. C10AB08 CIPROFIBRATUM Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AB08 CIPROFIBRATUM CAPS. 100 mg

LIPANOR® 100 mg 100 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

220. C10AX06 ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI 90 ** Protocol: C004I

C10AX06 ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI 90 CAPS. MOI 1000 mg

OMACOR® 1000 mg PRONOVA BIOCARE AS

221. C10AX09 EZETIMIBUM

Prescriere limitată: Se utilizează pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate stabilite prin Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente.

Cod restricție 2649: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un

inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (a) boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2650: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (b) diabet zaharat. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2651: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (c) boală vasculară periferică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2652: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (d) hipercolesterolemie familială heterozigotă. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetinimb. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetinib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2653: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (e) boală cerebrovasculară simptomatică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului

cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2667: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (f) istoric familial de boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2668: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (g) HTA. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 1989: Pacienți care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru prescrierea de hipolipemiente (în concordanță cu criteriile stabilite în Protocoalele de prescriere în vederea decontării) atunci când tratamentul cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statine) este contraindicat.

Cod restricție 2669: Pacienți care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru prescrierea de hipolipemiente (în concordanță cu criteriile stabilite în Protocoalele de prescriere în vederea decontării) atunci când tratamentul cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statin) trebuie întrerupt sau redus la mai puțin de 20 mg/zi datorită apariției efectelor secundare următoare: (i) Mialgie severă (simptome musculare fără creșterea CK) care survine pe perioada tratamentului cu statine; sau (ii) Miozita (creșterea importantă a CK, cu sau fără simptomatologie musculară) demonstrată prin valori de două ori mai mari decât limita superioară a normalului la o singură determinare sau o tendință de creștere la determinări consecutive, neexplicate de alte cauze; sau (iii) Persistența unor valori crescute ale transaminazelor, neexplicată de alte cauze (mai mult de trei ori decât valoarea limită maximă a normalului) în timpul tratamentului cu o statină.

Cod restricție 1991: Homozygous sitosterolaemia;

Cod restricție 2438: Pacienți cu hipercolesterolemie familială (homozigotă) care sunt eligibili pentru tratamentul cu hipolipemiente (în concordanță cu Protocolul de prescriere în vederea decontării), în combinație cu un inhibitor de HMG CoA reductase (statin).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10AX09 EZETIMIBUM COMPR. 10 mg

EZETROL® 10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA SRL

222. C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)

Cod restricție 2654: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu

o statină și care au: (a) boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2655: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (b) diabet zaharat. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2656: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (c) boală vasculară periferică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2657: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (d) hipercolesterolemie familială heterozigotă. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2658: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (e) boală cerebrovasculară simptomatică. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doză zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al

pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recentă de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2678: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (f) istoric familial de boală coronariană. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2679: Tratamentul, în combinație cu dietă și exercițiu fizic, ce presupune asocierea cu un inhibitor de HMG CoA reductază (statină) la pacienții al căror nivel de colesterol nu este controlat adecvat cu o statină și care au: (g) HTA. Controlul inadecvat sub tratament cu o statină este definit astfel: (1) nivel al colesterolului peste pragul inițial după cel puțin 3 luni de tratament cu o statină în doza zilnică optimă de statine, concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib; SAU (2) Controlul inadecvat al colesterolului cu nivele ale acestuia mai mari decât 155 mg/dl după cel puțin 3 luni de tratament cu o doză zilnică optimă de statine concomitent cu dietă și exerciții fizice. Doza, durata tratamentului cu statine și nivelul colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib. Valoarea colesterolului controlat inadecvat trebuie să fie mai recent de două luni la momentul inițierii tratamentului cu ezetimib.

Cod restricție 2431: Pacienții cu hipercolesterolemie familială (heterozigotă) care sunt eligibili pentru tratament cu hipo-lipemiente (în concordanță cu criteriile stabilite prin Protocolul de prescriere în vederea decontării).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM) COMPR. 10 mg/10 mg

INEGY® 10 mg/10 mg 10 mg/10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM) COMPR. 10 mg/20 mg

INEGY® 10 mg/20 mg 10 mg/20 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM) COMPR. 10 mg/40 mg

INEGY® 10 mg/40 mg 10 mg/40 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

C10BA02 COMBINAȚII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM) COMPR. 10 mg/80 mg

INEGY® 10 mg/80 mg 10 mg/80 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

223. C10BX03 COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM) Protocol: CE01E

Prescriere limitată: Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angină pectorală care îndeplinesc criteriile stabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente în vederea decontării, și: (a) care primesc în mod curent tratament cu un blocant de canale de calciu.

Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angină pectorală care îndeplinesc criteriile stabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente în vederea decontării, și: (b) al căror nivel al tensiunii arteriale și/sau angină pectorală sunt insuficient controlate cu alte clase de antihipertensive și/sau medicamente anti-angină și la care terapia adjuvantă cu blocați ai canalelor de calciu ar fi adecvată;

Pentru utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau angină pectorală care îndeplinesc criteriile stabilite de Protocolul de prescriere a medicamentelor hipolipemiente în vederea decontării, și (c) care nu tolerează efectele secundare ale altor clase de antihipertensive și/sau medicamente anti-angină și la care

înlocuirea terapiei cu un blocant de canale de calciu ar fi indicată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C10BX03 COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM) COMPR. FILM. 10 mg/10 mg

CADUET 10 mg/10 mg 10 mg/10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

C10BX03 COMBINAȚII (ATORVASTATINUM + AMLODIPINUM) COMPR. FILM. 5 mg/10 mg

CADUET 5 mg/10 mg 5 mg/10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

224. D01AA02 NATAMYCINUM

D01AA02 NATAMYCINUM CREMĂ 20 mg/g

PIMAFUCIN 20 mg/g ASTELLAS EUROPE B.V.

225. _

226. D01BA02 TERBINAFINUM

Prescriere limitată: Tratamentul de primă intenție al onicomicozelor proximale sau extinse la care tratamentul topic a eșuat.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

D01BA02 TERBINAFINUM COMPR. 250 mg

LAMISIL® 250 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

TERBINARAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED

TERBISIL® 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER LTD.

227. D05AX02 CALCIPOTRIOLUM *

D05AX02 CALCIPOTRIOLUM CREMĂ 50 µg/g

DAIVONEX 50 µg/g LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

D05AX02 CALCIPOTRIOLUM UNGUENT 50 µg/g

DAIVONEX UNGUENT 50 µg/g LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

D05AX02 CALCIPOTRIOLUM SOL. CUT. 50 µg/ml

DAIVONEX SOLUȚIE CUTANATA PENTRU SCALP 50 µg/ml LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

D05AX02 CALCIPOTRIOLUM UNGUENT 0.005%

SOREL® unguent 0,005% 0.005% LEK PHARMACEUTICALS D.D.

228. D05AX52 COMBINAȚII (CALCIPOTRIOLUM + BETAMETHASONUM) *

D05AX52 COMBINAȚII (CALCIPOTRIOLUM + BETAMETHASONUM) UNGUENT

DAIVOBET® UNGUENT LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

229. _

230. D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM

D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM CREMĂ 2,00%

FUCIDIN® 2% LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM UNGUENT 2,00%

FUCIDIN® 2% LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

231. D06AXN1 COMBINAȚII (NEOMYCINUM + BACITRACINUM)

D06AXN1 COMBINAȚII (NEOMYCINUM + BACITRACINUM) PULB. CUT.

BANEOCIN® SANDOZ GMBH

D06AXN1 COMBINAȚII (NEOMYCINUM + BACITRACINUM) UNGUENT

BANEOCIN® SANDOZ GMBH

NEOBACIN DAR AL DAWA PHARMA SRL

232. D06BA01 SULFADIAZINUM

D06BA01 SULFADIAZINUM CREMĂ 1,00%

DERMAZIN® 1% 1% LEK PHARMACEUTICALS D.D.

233. D06BB04 PODOPHYLLOTOXINUM *

D06BB04 PODOPHYLLOTOXINUM CREMĂ 1,5 mg/g

WARTEC 1,5 mg/g 1,5 mg/g STIEFEL LABORATORIES (UK) LTD.

D06BB04 PODOPHYLLOTOXINUM SOL. CUT. 5 mg/ml

CONDYLINE 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

Prescriere limitată: Pentru tratamentul verucilor.

235. D07AB02 HYDROCORTISONUM BUTYRATUM Protocol: D001L

D07AB02 HYDROCORTISONUM BUTYRATUM CREMĂ 0.1%

LOCOID® crema 0,1% 0.1% ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

LOCOID® LIPOCREAM 0,1% 0.1% ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

D07AB02 HYDROCORTISONUM BUTYRATUM EMULSIE CUT. 0.1%

LOCOID CRELO® 0,1% 0.1% ASTELLAS PHARMA EUROPE BV
D07AB02 HYDROCORTISONUM BUTYRATUM SOL. CUT. 0.1%
LOCOID® 0.1% ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

236. D07AC13 MOMETASONUM Protocol: D001L

D07AC13 MOMETASONUM CREMĂ 1 mg/g
ELOCOM 1 mg/g SCHERING PLOUGH EUROPE
D07AC13 MOMETASONUM SOL. CUT. 1 mg/g
ELOCOM 1 mg/g SCHERING PLOUGH EUROPE
D07AC13 MOMETASONUM UNGUENT 1 mg/g
ELOCOM 1 mg/g SCHERING PLOUGH EUROPE

237. D07AC14 METHYLPREDNISOLONUM ACEPONAT Protocol: D001L

D07AC14 METHYLPREDNISOLONUM ACEPONAT EMULSIE CUT. 0.1%
ADVANTAN® MILK 0.1% INTENDIS GMBH
D07AC14 METHYLPREDNISOLONUM ACEPONAT CREMĂ 1 mg/g
ADVANTAN 1 mg/g INTENDIS GmbH
D07AC14 METHYLPREDNISOLONUM ACEPONAT UNGUENT 1 mg/g
ADVANTAN 1 mg/g INTENDIS GmbH

238. D07AC17 FLUTICASONUM Protocol: D001L

D07AC17 FLUTICASONUM CREMĂ 0.05%
CUTIVATE 0.05% GLAXO WELLCOME UK LIMITED
D07AC17 FLUTICASONUM UNGUENT 0.005%
CUTIVATE 0.005% GLAXO WELLCOME UK LIMITED

239. D07AD01 CLOBETASOLUM * Protocol: D001L

D07AD01 CLOBETASOLUM CREMĂ 0.05%
DERMOVATE 0.05% GLAXOWELLCOME UK LTD.
D07AD01 CLOBETASOLUM SOL. CUT. 0.05%
DERMOVATE® 0.05% GLAXO WELLCOME UK LTD.
D07AD01 CLOBETASOLUM UNGUENT 0.05%
DERMIONE 0.05% OZONE LABORATORIES LTD.
DERMOVATE 0.05% GLAXOWELLCOME UK LTD.

240. D07CA01 COMBINAȚII (HYDROCORTISONUM + ANTIINFECȚIOASE) Protocol: D001L

D07CA01 COMBINAȚII (HYDROCORTISONUM + ANTIINFECȚIOASE) CREMĂ
FUCIDIN® H LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS
PIMAFUCORT ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
D07CA01 COMBINAȚII (HYDROCORTISONUM + ANTIINFECȚIOASE) UNGUENT
PIMAFUCORT ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

241. D07CC01 COMBINAȚII (BETAMETHASONUM + ANTIINFECȚIOASE) Protocol: D001L

D07CC01 COMBINAȚII (BETAMETHASONUM + ANTIINFECȚIOASE) CREMĂ
FUCICORT® LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

242. D07XC03 COMBINAȚII (MOMETASONUM + AC. SALICILICUM) Protocol: D001L

D07XC03 COMBINAȚII (MOMETASONUM + AC. SALICILICUM) UNGUENT
ELOSALIC SCHERING PLOUGH EUROPE

243. D10AD54 COMBINAȚII (ISOTRETINOINUM + ERITROMICINUM)

D10AD54 COMBINAȚII (ISOTRETINOINUM + ERITROMICINUM) GEL 0,05%/0,2%
ISOTREXIN GEL 0,05%/0,2% STIEFEL LABORATORIES (UK) LTD.

244. D10AX03 ACIDUM AZELAICUM

D10AX03 ACIDUM AZELAICUM CREMĂ 200 mg/g
SKINOREN 200 mg/g INTENDIS GmbH
D10AX03 ACIDUM AZELAICUM GEL 15%
SKINOREN® 15% 15% INTENDIS GMBH

245. D10BA01 ISOTRETINOINUM **

Cod restricție 1354: Acnee chistică severă care nu răspunde la alte tipuri de tratamente.

Acest medicament poate cauza defecte la naștere. Isotretinoin a fost incriminat pentru cauzarea frecventă a altor efecte toxice cu potențial sever.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

D10BA01 ISOTRETINOINUM CAPS. MOI 10 mg

ROACCUTANE 10 mg 10 mg ROCHE ROMÂNIA SRL
SOTRET 10 mg 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
D10BA01 ISOTRETINOINUM CAPS. MOI 20 mg
SOTRET 20 mg 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED

246. G01AA02 NATAMYCINUM

G01AA02 NATAMYCINUM OVULE 100 mg
PIMAFUCIN® 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

247. G01AA51 COMBINAȚII

G01AA51 COMBINAȚII CREMĂ VAG. 10g/400000UI
MACMIROR COMPLEX 10g/400000UI POLICHEM SA
G01AA51 COMBINAȚII CAPS. MOI VAG. 500 mg/200000UI
MACMIROR COMPLEX 500 mg/200000UI POLICHEM SA
G01AA51 COMBINAȚII CAPS. MOI VAG.
POLYGYNAX LAB. INNOTECH INT.

248. G01AF12 FENTICONAZOLUM

G01AF12 FENTICONAZOLUM CAPS. MOI VAG. 600 mg
LOMEXIN 600 mg 600 mg RECORDATI SPA

249. G01AF15 BUTOCONAZOLUM

G01AF15 BUTOCONAZOLUM CREMĂ VAG.
GYNOFORT 2% GEDEON RICHTER LTD.

250. _

251. G01AX05 NIFURATELUM

G01AX05 NIFURATELUM DRAJ. 200 mg
MACMIROR 200 mg POLICHEM SA

252. G02CB03 CABERGOLINUM * Protocol: G001C

G02CB03 CABERGOLINUM COMPR. 0.5 mg
DOSTINEX 0.5 mg PFIZER EUROPE MA EEG
Prescriere limitată: Prevenirea apariției lactației în lăuzie.

Cod restricție 2659: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală

Cod restricție 2660: Hiperprolactinemia patologică pentru care a fost utilizat tratament chirurgical dar cu rezultate incomplete

253. G03AC02 LYNESTRENOLUM *

G03AC02 LYNESTRENOLUM COMPR. 0.5 mg
EXLUTON® 0.5 mg ORGANON NV

254. G03AC03 LEVONORGESTRELUM ***# Protocol: G005N

G03AC03 LEVONORGESTRELUM DISPOZITIV INTRAUTERIN 52 mg
MIRENA 20 µg/24 h 52 mg SCHERING OY (SCHERING AG)

255. G03CA04 ESTRIOLUM *

G03CA04 ESTRIOLUM CREMĂ VAG. 0.1%
OVESTIN 0.1% ORGANON NV
G03CA04 ESTRIOLUM OVULE 0.5 mg
OVESTIN 0.5 mg ORGANON NV

256. G03CA09 PROMESTRIENUM *

G03CA09 PROMESTRIENUM CAPS. MOI VAG. 10 mg
COLPOTROPHINE® 10 mg LAB. THERAMEX
G03CA09 PROMESTRIENUM CREMĂ VAG. 1%
COLPOTROPHINE® 1% LAB. THERAMEX

257. G03DA04 PROGESTERONUM *

G03DA04 PROGESTERONUM CAPS. MOI 100 mg
UTROGESTAN® 100 mg 100 mg LAB. BESINS INTERNATIONAL
G03DA04 PROGESTERONUM GEL 1%
MASTOPROFEN 1% 1% ANTIBIOTICE SA
PROGESTOGEL 1% LAB. BESINS INTERNATIONAL

258. G03DB01 DYDROGESTERONUM *

G03DB01 DYDROGESTERONUM COMPR. FILM. 10 mg
DUPHASTON® 10 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

259. G03DC03 LYNESTRENOLUM *

G03DC03 LYNESTRENOLUM COMPR. 5 mg

ORGAMETRIL 5 mg ORGANON NV

260. G03DC05 TIBOLONUM ** Protocol: G007N

G03DC05 TIBOLONUM COMPR. 2,5 mg

LADYBON 2,5 mg ZENTIVA A.S.

G03DC05 TIBOLONUM COMPR. 2.5 mg

LIVIAL® 2,5 mg 2.5 mg ORGANON NV

261. G03FA01 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FA01 COMBINAȚII COMPR. FILM. 1 mg/0,5 mg

ACTIVELE 1 mg/0,5 mg 1 mg/0,5 mg NOVO NORDISK A/S

262. G03FA14 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FA14 COMBINAȚII COMPR. FILM.

FEMOSTON® conti 1/5 SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

263. G03FA15 ESTRADIOLUMVALERAT + DIENOGEST ** Protocol: G002N

G03FA15 ESTRADIOLUMVALERAT + DIENOGEST DRAJ.

KLIMODIEN SCHERING AG

264. G03FA17 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FA17 COMBINAȚII COMPR. FILM.

ANGELIQ SCHERING AG

265. G03FB01 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FB01 COMBINAȚII DRAJ.

CYCLO PROGINOVA® SCHERING AG

266. G03FB05 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FB05 COMBINAȚII COMPR. FILM.

NOVOFEM NOVO NORDISK A/S

267. G03FB08 COMBINAȚII ** Protocol: G002N

G03FB08 COMBINAȚII COMPR. FILM.

FEMOSTON 2/10 SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

G03FB08 COMBINAȚII COMPR. FILM.

FEMOSTON 2/10 SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

268. G03GA05 FOLITROPINUM ALFA **# Protocol: G003N**

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.

NOTĂ: Cu excepția cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi rămas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat tratament pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcină necesită evaluare laparoscopică pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03GA05 FOLITROPINUM ALFA PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 150UI

GONAL-f 150 UI 150UI SERONO EUROPE LTD.

G03GA05 FOLITROPINUM ALFA PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 75UI

GONAL-f 75 UI 75UI SERONO EUROPE LTD.

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie

269. G03GA06 FOLLITROPINUM BETA **# Protocol: G008N**

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.

NOTĂ: Cu excepția cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi rămas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat tratament pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcină necesită evaluare laparoscopică pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03GA06 FOLLITROPINUM BETA SOL. INJ. 100 UI/0.5 ml

PUREGON 100 UI/0,5 ml 100 UI/0.5 ml N. V. ORGANON

G03GA06 FOLLITROPINUM BETA SOL. INJ. 300 UI/0.36 ml

PUREGON 300 UI/0,36 ml 300 UI/0.36 ml N. V. ORGANON

G03GA06 FOLLITROPINUM BETA SOL. INJ. 50 UI/0.5 ml
PUREGON 50 UI/0,5 ml 50 UI/0.5 ml N. V. ORGANON
G03GA06 FOLLITROPINUM BETA SOL. INJ. 600 UI/0.72 ml
PUREGON 600 UI/0,72 ml 600 UI/0.72 ml N. V. ORGANON
G03GA06 FOLLITROPINUM BETA PULB + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 UI/ml
PUREGON 100UI 100 UI/ml ORGANON NV
G03GA06 FOLLITROPINUM BETA PULB + SOLV. PT. SOL. INJ 50 UI/ml
PUREGON 50UI 50 UI/ml ORGANON NV

270. _

271. G03GB02 CLOMIFENUM
G03GB02 CLOMIFENUM COMPR. 50 mg
CLOSTILBEGYT 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
OVA-MIT 50 mg REMEDICA LTD.

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie

272. G03XC01 RALOXIFENUM

G03XC01 RALOXIFENUM COMPR. FILM. 60 mg
EVISTA 60 mg 60 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

Cod restricție 3006: Monoterapie cu medicamente antiresorbtive pentru tratamentul și profilaxia osteoporozei sexoidoprive la femei până la vârsta de 60 ani.

NOTĂ: Agenții antiresorbtivi utilizați în tratamentul osteoporozei instalate sunt: ALENDRONATE SODIUM, RISEDRONAT SODIUM, RALOXIFEN HYDROCHLORIDE, IBANDRONATE, ZOLENDRONATE ȘI STRONTIUM RANELATE (agent antiresorbtiv și formator osos).

273. G04BD04 OXYBUTYNINUM

G04BD04 OXYBUTYNINUM COMPR. 5 mg
DRIPTANE® 5 mg 5 mg LAB. FOURNIER SA

Prescriere limitată: Hipereactivitate a detrusorului

274. G04BD07 TOLTERODINUM **# Protocol: G010N

G04BD07 TOLTERODINUM CAPS. ELIB. PREL. 4 mg
DETRUSITOL SR 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

275. G04BD08 SOLIFENACINUM SUCCINATE **# Protocol: G009N

G04BD08 SOLIFENACINUM SUCCINATE COMPR. FILM. 10 mg
VESICARE 10 mg 10 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
G04BD08 SOLIFENACINUM SUCCINATE COMPR. FILM. 5 mg
VESICARE 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

276. G04BD09 TROSPIUM

G04BD09 TROSPIUM COMPR. FILM. 15 mg
INKONTAN 15 mg 15 mg PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.
G04BD09 TROSPIUM COMPR. FILM. 30 mg
INKONTAN 30 mg 30 mg PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.

277. G04CA01 ALFUZOSINUM

G04CA01 ALFUZOSINUM COMPR. ELIB. PREL. 10 mg
ALFURAN MR 10 mg 10 mg TERAPIA S.A.
XATRAL SR 10 mg 10 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE
G04CA01 ALFUZOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 5 mg
XATRAL® LP 5 mg 5 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

278. G04CA02 TAMSULOSINUM

Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

G04CA02 TAMSULOSINUM CAPS. ELIB. MODIF. 0,4 mg
TAMSOL 0,4 mg 0,4 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
TAMSULOSIN ACTAVIS 0,4 mg ACTAVIS GROUP HF.
G04CA02 TAMSULOSINUM CAPS. ELIB. MODIF. 0.4 mg
FOKUSIN 0.4 mg ZENTIVA AS
G04CA02 TAMSULOSINUM CAPS. ELIB. PREL. 0.4 mg
CONTIFLO MR 0.4 mg RANBAXY UK LTD.
TANYZ 0.4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

G04CA02 TAMSULOSINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 0.4 mg
OMNIC TOCAS® 0,4 0.4 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

279. G04CB01 FINASTERIDUM *

Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

G04CB01 FINASTERIDUM COMPR. FILM. 5 mg

MOSTRAFIN 5 mg PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.

PROSCAR 5 mg 5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

TAREDOX 5 mg 5 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

G04CB01 FINASTERIDUM COMPR. FILM. 5 mg

MOSTRAFIN 5 mg PLIVA LJUBLIJANA D.O.O.

PROSCAR 5 mg 5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

TAREDOX 5 mg 5 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

G04CB01 FINASTERIDUM COMPR. FILM. 5 mg

FINASTERID SANDOZ 5 mg 5 mg HEXAL AG

280. G04CB02 DUTASTERIDUM *

Prescriere limitată: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului

G04CB02 DUTASTERIDUM CAPS. MOI 0.5 mg

AVODART® 0.5 mg GLAXO GROUP LTD.

281. H01AA02 TETRACOSACTIDUM

H01AA02 TETRACOSACTIDUM SUSP. INJ. 1 mg/ml

SYNACTHEN DEPOT 1 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

282. H01AC01 SOMATROPINUM ***# Protocol: H009E

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 10 mg/1.5 ml

NORDITROPIN SIMPLEX x 10 mg/1,5 ml 10 mg/1.5 ml NOVO NORDISK A/S

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 10 mg/2 ml

NUTROPINAq 10 mg/2 ml 10 mg/2 ml IPSEN LIMITED

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 3,3 mg/ml

OMNITROPE 3,3 mg/ml 3,3 mg/ml SANDOZ GMBH

H01AC01 SOMATROPINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 4 mg (12ui)

ZOMACTON 4 mg (12ui) FERING GMBH

H01AC01 SOMATROPINUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 5.3 mg/ml (16ui)

GENOTROPIN® 16 ui (5,3 mg) 5.3 mg/ml (16ui) PFIZER EUROPE MA EEIG

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 5 mg/1.5 ml

NORDITROPIN SIMPLEXx 5 mg/1,5 ml 5 mg/1.5 ml NOVO NORDISK A/S

283. H01CC01 GANIRELIXUM ***# Protocol: G004N

H01CC01 GANIRELIXUM SOL. INJ. 0.25 mg/0.5 ml

ORGALUTRAN 0.25 mg/0.5 ml 0.25 mg/0.5 ml N. V. ORGANON

284. H01CC02 CETRORELIXUM ***# Protocol: H004E

H01CC02 CETRORELIXUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 0.25 mg

CETROTIDE 0,25 mg 0.25 mg SERONO EUROPE LTD.

H01CC02 CETRORELIXUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 3 mg

CETROTIDE 3 mg 3 mg SERONO EUROPE LTD.

285. H02AA02 FLUDROCORTISONUM

H02AA02 FLUDROCORTISONUM COMPR. 0.1 mg

ASTONIN H 0.1 mg MERCK KGAA

286. H02AB01 BETAMETHASONUM

H02AB01 BETAMETHASONUM SUSP. INJ. I.M. 7 mg/ml

DIPROPHOS® 7 mg/ml SCHERING PLOUGH EUROPE

287. H02AB06 PREDNISOLONUM

H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 250 mg

SOLU-DECORTIN H 250 250 mg MERCK KGAA

H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg

SOLU-DECORTIN H 50 50 mg MERCK KGAA

288. H03BB02 THIAMAZOLUM

H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 10 mg

THYROZOL® 10 mg 10 mg MERCK KGAA

H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 20 mg

THYROZOL® 20 mg 20 mg MERCK KGAA

H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 5 mg

THYROZOL® 5 mg 5 mg MERCK KGAA

289. H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)

H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 100UI

TONOCALCIN 100 UI 100UI ALFA WASSERMANN SPA

H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SPRAY NAZ., SOL. 100 ui/doza

NYLEX 100 UI/doza 100 UI/doza PHARMACEUTICAL IND. PROEL EPAM. G.CORONIS SA

H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 100 UI/ml

NYLEX® 100 UI/ml PROEL E.P. CORONIS SA

H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SPRAY NAZAL-SOL. 200 UI/doza

MIACALCIC® NASAL 200 200 ui/doza NOVARTIS PHARMA GMBH

NYLEX® 200 UI/doza PROEL E.P. CORONIS SA

H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 50 ui/ml

MIACALCIC® 50 ui/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

290. J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM

J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g + 500 mg

AMPIPLUS® 1,5 g 1 g + 500 mg ANTIBIOTICE SA

291. J01CR04 SULTAMICILLINUM

J01CR04 SULTAMICILLINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml

UNASYN 250 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01CR04 SULTAMICILLINUM COMPR. FILM. 375 mg

UNASYN 375 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

292. J01DC10 CEFPROZILUM

J01DC10 CEFPROZILUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

CEFZIL 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.

J01DC10 CEFPROZILUM COMPR. FILM. 250 mg

CEFZIL 250 mg 250 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.

J01DC10 CEFPROZILUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml

CEFZIL 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.

J01DC10 CEFPROZILUM COMPR. FILM. 500 mg

CEFZIL 500 mg 500 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.

293. J01DD14 CEFTIBUTENUM

J01DD14 CEFTIBUTENUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 36 mg/ml

CEDAX 36 mg/ml SCHERING PLOUGH EUROPE

J01DD14 CEFTIBUTENUM CAPS. 400 mg

CEDAX 400 mg SCHERING PLOUGH EUROPE

294. J01FA02 SPIRAMYCINUM

J01FA02 SPIRAMYCINUM COMPR. FILM. 1.5 M ui

ROVAMYCINE® 1,5 Mil. UI 1.5 M ui LAB. AVENTIS

J01FA02 SPIRAMYCINUM COMPR. FILM. 3M ui

ROVAMYCINE® 3 Mil. UI 3M ui LAB. AVENTIS

295. J01FA10 AZITHROMYCINUM

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml SANDOZ SRL

J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 125 mg

SUMAMED 125 mg 125 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml

AZITROMICINA SANDOZ 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml SANDOZ SRL

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml

AZITROX 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml

SUMAMED FORTE 200 mg/5 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

J01FA10 AZITHROMYCINUM CAPS. 250 mg
AZATRIL 250 mg 250 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg
AZITROMICINA SANDOZ 250 mg COMPRIMATE FILMATE 250 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 250 250 mg ZENTIVA AS
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg
AZITROMICINA SANDOZ 500 mg COMPRIMATE FILMATE 500 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 500 500 mg ZENTIVA AS
AZRO® 500 mg 500 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
SUMAMED 500 mg 500 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZITROCIN 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
J01FA10 AZITHROMYCINUM GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ 2 g
ZMAX 2 g 2 g PFIZER EUROPE MA EEIG

296. J01FF01 CLINDAMYCINUM

Prescriere limitată: Infecții cu coci Gram pozitivi care nu pot fi tratate eficient cu peniciline.
Infecții severe cu germeni anaerobi.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01FF01 CLINDAMYCINUM CAPS. 150 mg
DALACIN C 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
J01FF01 CLINDAMYCINUM CAPS. 300 mg
DALACIN C 300 mg 300 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

297. J01MA12 LEVOFLOXACINUM

J01MA12 LEVOFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
TAVANIC® 500 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

298. J01MA14 MOXIFLOXACINUM

J01MA14 MOXIFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
AVELOX® 400 mg 400 mg BAYER HEALTHCARE AG

299. J02AC02 ITRACONAZOLUM *

J02AC02 ITRACONAZOLUM CAPS. 100 mg
ITRACONAZOL 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
OMICRAL 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
ORUNGAL 100 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV

300. J05AB11 VALACYCLOVIRUM *

J05AB11 VALACYCLOVIRUM COMPR. FILM. 500 mg
VALTREX 500 mg 500 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
Prescriere limitată: Tratamentul pacienților cu herpes zoster în decurs de 72 de ore de la debutul rash-ului
Prescriere limitată: Herpes zoster oftalmic.
Prescriere limitată: Herpes genital inițial moderat/sever.
Prescriere limitată: Tratamentul episodic sau supresiv al herpesului genital recurent (forme moderate/severe).

301. J05ABN1 BRIVUDINUM *#

Prescriere limitată: Tratamentul pacienților cu herpes zoster în decurs de 72 de ore de la debutul rash-ului.
J05ABN1 BRIVUDINUM COMPR. 125 mg
BRIVAL® 125 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

302. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM *

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg
ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

303. _

304. _

305. L02AE04 TRIPTORELINUM *# Protocol: L013E**

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată (până la 6 luni) al endometriozei confirmate histologic.
Tratamentul pubertății precoce.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului
L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 0.1 mg
DIPHERELINE 0,1 mg 0.1 mg BEAUFOUR IPSEN PHARMA
L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL. 11.25 mg

DIPHERELINE® 11,25 mg 11.25 mg BEAUFOUR IPSEN PHARMA
L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL. 3.75 mg
DIPHERELINE® 3,75 mg 3.75 mg BEAUFOUR IPSEN PHARMA

306. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

307. M01AC01 PIROXICAMUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC01 PIROXICAMUM COMPR. 20 mg
FLAMEXIN 20 mg CHIESI FARMACEUTICI SPA
N-PIROXICAM MEDUMAN 20 mg 20 mg MEDUMAN S.A.
PIROXICAM 20 mg 20 mg ARENA GROUP SA
PIROXICAM LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA
PIROXSAL 20 mg SLAVIA PHARM SRL
M01AC01 PIROXICAMUM COMPR. EFF. 20 mg
FLAMEXIN 20 mg CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
M01AC01 PIROXICAMUM SUPOZ. 20 mg
PIROXICAM 20 mg 20 mg SINTOFARM SA
M01AC01 PIROXICAMUM SOL. INJ. 20 mg/ml
FELDENE® 20 mg/ml 20 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
HOTEMIN 20 mg/ml EGIS PHARMACEUTICALS PLC
M01AC01 PIROXICAMUM PULB. PT. SOL. ORALĂ 20 mg/plic
FLAMEXIN® 20 mg/plic CHIESI FARMACEUTICI SPA
M01AC01 PIROXICAMUM SUPOZ. 40 mg
PIROXICAM 40 mg 40 mg ANTIBIOTICE SA

308. M01AC05 LORNOXICAMUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AC05 LORNOXICAMUM COMPR. FILM. 4 mg
XEFO® 4 mg 4 mg NYCOMED AUSTRIA GMBH
M01AC05 LORNOXICAMUM COMPR. FILM. 8 mg
XEFO® 8 mg 8 mg NYCOMED AUSTRIA GMBH
M01AC05 LORNOXICAMUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 8 mg/2 ml
XEFO 8 mg/2 ml 8 mg/2 ml NYCOMED AUSTRIA GMBH

309. M01AE17 DEXKETOPROFENUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AE17 DEXKETOPROFENUM COMPR. FILM. 25 mg
TADOR 25 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
M01AE17 DEXKETOPROFENUM SOL. INJ./CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg/2 ml
TADOR INJECT 50 mg/2 ml MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS S.A.

310. M01AH01 CELECOXIBUM

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacienții cu intoleranță la AINS neselective.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AH01 CELECOXIBUM CAPS. 100 mg
CELEBREX 100 mg 100 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
M01AH01 CELECOXIBUM CAPS. 200 mg
CELEBREX 200 mg 200 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

311. M01AH05 ETORICOXIBUM

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacienții cu intoleranță la AINS neselective.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AH05 ETORICOXIBUM COMPR. FILM. 120 mg
ARCOXIA® 120 mg 120 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
M01AH05 ETORICOXIBUM COMPR. FILM. 60 mg
ARCOXIA® 60 mg 60 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

M01AH05 ETORICOXIBUM COMPR. FILM. 90 mg
ARCOXIA® 90 mg 90 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

312. M01AX05 GLUCOSAMINUM

M01AX05 GLUCOSAMINUM PULB. PT. SOL. ORALĂ 150 mg/plic
DONA® 150 mg/plic ROTTAPHARM SPA

313. M01AX17 NIMESULIDUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AX17 NIMESULIDUM COMPR. 100 mg
APONIL 100 mg MEDOCHEMIE LTD
AULIN® 100 mg 100 mg CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH
COXTRAL 100 mg ZENTIVA AS
LEMESIL 100 mg ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
NIMESULID LPH 100 mg 100 mg LABORMED PHARMA SA
NIMESULID 100 mg 100 mg MAGISTRA C&C
NIMESULID ARENA 100 mg 100 mg ARENA GROUP S.A.
NIMESULID SLAVIA 100 mg SLAVIA PHARM SRL
NISE 100 mg 100 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
M01AX17 NIMESULIDUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg
SULIDAMOR 100 mg FARMACEUTICI DAMOR SPA
M01AX17 NIMESULIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/plic
AULIN® 100 mg/plic CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH
NIMESIL 100 mg/plic LAB. GUIDOTTI SPA

314. M03BX01 BACLOFENUM

M03BX01 BACLOFENUM COMPR. 10 mg
LIORESAL® 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M03BX01 BACLOFENUM COMPR. 25 mg
LIORESAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

315. M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM *

Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 10 mg
FOSAMAX 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 70 mg
FOSAMAX 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.

316. M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM *

Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 150 mg
BONVIVA 150 mg 150 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

317. M05BA07 ACIDUM RISEDRONICUM *

Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA07 ACIDUM RISEDRONICUM COMPR. FILM. 35 mg
ACTONEL® SAPTAMANAL 35 mg AVENTIS PHARMA AB

318. M05BX03 STRONTIUM RANELATUM *

M05BX03 STRONTIUM RANELATUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 2 g
OSSEOR 2 g 2 g LES LAB. SERVIER

319. M05BB03 COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) *

Cod restricție 3003: Tratamentul osteoporozei la paciente în postmenopauză care au suferit fracturi vertebrale osteoporotice în antecedente.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
M05BB03 COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) COMPR. 70 mg/2800UI

FOSAVANCE 70 mg/2800UI 70 mg/2800UI MERCK SHARP & DOHME LTD.

320. N02AA05 OXYCODONUM *#

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.

Risc înalt de apariție a dependenței.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 10 mg

OXYCONTIN® 10 mg 10 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 20 mg

OXYCONTIN® 20 mg 20 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 40 mg

OXYCONTIN® 40 mg 40 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 80 mg

OXYCONTIN® 80 mg 80 mg MUNDIPHARMA GMBH

321. N02AA08 DIHYDROCODEINUM *

N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 120 mg

DHC CONTINUS 120 mg 120 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 60 mg

DHC CONTINUS 60 mg 60 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 90 mg

DHC CONTINUS 90 mg 90 mg MUNDIPHARMA GMBH

322. N02AX52 COMBINAȚII (TRAMADOLUM + PARACETAMOLUM)

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

N02AX52 COMBINAȚII (TRAMADOLUM + PARACETAMOLUM) COMPR. FILM. 37,5 mg + 325 mg

ZALDIAR® 37,5 mg + 325 mg GRUNENTHAL GMBH

323. N03AE01 CLONAZEPAMUM

N03AE01 CLONAZEPAMUM COMPR. 0.5 mg

RIVOTRIL 0.5 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

N03AE01 CLONAZEPAMUM COMPR. 2 mg

RIVOTRIL® 2 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

324. N03AX16 PREGABALINUM **# Protocol: N025G; N032G

N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 150 mg

LYRICA 150 mg 150 mg PFIZER LTD.

N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 300 mg

LYRICA 300 mg 300 mg PFIZER LTD.

N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 75 mg

LYRICA 75 mg 75 mg PFIZER LTD.

325. _

326. N04BC05 PRAMIPEXOLUM *

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic al sindromului idiopatic al picioarelor neliniștite, forme moderate/severe.

La acest medicament au fost raportate episoade de instalare bruscă a somnului fără avertizare în timpul activității.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0.18 mg

MIRAPEXIN 0,18 mg 0.18 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0.7 mg

MIRAPEXIN 0,7 mg 0.7 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

327. N04BXN1 PIRIBEDILUM **

N04BXN1 PIRIBEDILUM DRAJ. ELIB. PREL. 50 mg

PRONORAN® 50 mg LP 50 mg LES LAB. SERVIER IND.

328. N05AL03 TIAPRIDUM

N05AL03 TIAPRIDUM COMPR. 100 mg

TIAPRIDAL® 100 mg 100 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE
N05AL03 TIAPRIDUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
TIAPRIDAL 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml SANOFI-AVENTIS FRANCE

329. N05BE01 BUSPIRONUM

Prescriere limitată: Pentru tratamentul de scurtă durată al anxietății.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05BE01 BUSPIRONUM COMPR. 10 mg
SPITOMIN 10 mg 10 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
STRESSIGAL 10 mg ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS
N05BE01 BUSPIRONUM COMPR. 5 mg
SPITOMIN 5 mg 5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC

330. N06AA21 MAPROTILINUM *

N06AA21 MAPROTILINUM COMPR. FILM. 10 mg
LUDIOMIL® 10 mg 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N06AA21 MAPROTILINUM COMPR. FILM. 25 mg
LUDIOMIL® 25 mg 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

331. N06AB10 ESCITALOPRAMUM ** Protocol: N009F

N06AB10 ESCITALOPRAMUM COMPR. FILM. 10 mg
CIPRALEX 10 mg 10 mg H. LUNDBECK A/S
N06AB10 ESCITALOPRAMUM COMPR. FILM. 5 mg
CIPRALEX 5 mg 5 mg H. LUNDBECK A/S

332. N06AX05 TRAZODONUM ** Protocol: N010F

N06AX05 TRAZODONUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg
TRITTICO AC 150 mg 150 mg ANGELINI FRANCESCO SPA

333. N06AX14 TIANEPTINUM ** Protocol: N011F

N06AX14 TIANEPTINUM DRAJ. 12.5 mg
COAXIL® 12.5 mg LES LAB. SERVIER IND.

334. N06AX17 MILNACIPRANUM ** Protocol: N002F

N06AX17 MILNACIPRANUM CAPS. 25 mg
IXEL 25 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT
N06AX17 MILNACIPRANUM CAPS. 50 mg
IXEL 50 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT

335. N06AX21 DULOXETINUM ** Protocol: N014F

N06AX21 DULOXETINUM CAPS. GASTROREZ. 30 mg
CYMBALTA 30 mg 30 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N06AX21 DULOXETINUM SOL. PERF. 100 mg/50 ml
CYMBALTA 60 mg 60 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

336. N06AXN1 BUPROPIONUM **#

N06AXN1 BUPROPIONUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 150 mg
WELLBUTRIN SR 150 mg 150 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.

337. N06BX16 PRAMIRACETAMUM **#

N06BX16 PRAMIRACETAMUM COMPR. FILM. 600 mg
PRAMISTAR 600 mg F.I.R.M.A. S.p.a. (MENARINI GROUP)

338. N06BX18 VINPOCETINUM

N06BX18 VINPOCETINUM COMPR. 10 mg
CAVINTON® FORTE 10 mg GEDEON RICHTER LTD.
N06BX18 VINPOCETINUM CAPS. 5 mg
VIMPOCETIN 5 mg 5 mg VIM SPECTRUM SRL
N06BX18 VINPOCETINUM COMPR. 5 mg
CAVINTON® 5 mg GEDEON RICHTER LTD.

339. N07CA01 BETAHISTINUM

N07CA01 BETAHISTINUM COMPR. 16 mg
BETASERC® 16 mg 16 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
N07CA01 BETAHISTINUM COMPR. 24 mg
BETASERC® 24 mg 24 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
N07CA01 BETAHISTINUM COMPR. 80 mg

URUTAL 8 mg 80 mg A & G MED TRADING S.R.L.

N07CA01 BETAHISTINUM COMPR. 8 mg

BETASERC® 8 mg 8 mg SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

MICROSER 8 mg PRODOTTI FORMENTI

VESTIBO 8 mg 8 mg ACTAVIS GROUP HF.

340. N07CA52 COMBINAȚII (CINNARIZINUM + DIMENHIDRATUM)

N07CA52 COMBINAȚII (CINNARIZINUM + DIMENHIDRATUM) COMPR.

ARLEVERT HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO.KG

341. N07XN01 HIDROLIZAT DE PROTEINĂ DIN CREIER DE PORCINĂ ** Protocol: N026F

N07XN01 HIDROLIZAT DE PROTEINĂ DIN CREIER DE PORCINĂ SOL. INJ./PERF. 215.2 mg/ml

CEREBROLYSIN® 215.2 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

342. P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM

P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM COMPR. FILM. 200 mg

PLAQUENIL® 200 mg SANOFI-SYNTHELABO LTD.

343. R03AC04 FENOTEROLUM

R03AC04 FENOTEROLUM SOL. DE INHALAT PRESURIZATĂ 100 µg/doza

BEROTEC N-100 µg 100 µg/doza BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

344. R01AD05 BUDESONIDUM *

Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice.

R01AD05 BUDESONIDUM SPRAY NAZAL SUSP. 32 µg/doza

RHINOCORT® AQUA 32 µg/doza ASTRAZENECA AB

R01AD05 BUDESONIDUM SPRAY NAZ.,SUSP. 50 µg/doza

TAFEN NASAL 50 µg/doza LEK PHARMACEUTICALS D.D.

345. R01AD08 FLUTICASONUM *

R01AD08 FLUTICASONUM SPRAY NAZAL SUSP. 50 µg/doza

FLIXONASE® 50 µg/doza GLAXOWELLCOME UK LTD.

Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice

346. R01AD09 MOMETASONUM *

R01AD09 MOMETASONUM SPRAY NAZAL SUSP. 50 µg/doza

NASONEX 50 µg/doza SCHERING PLOUGH EUROPE

Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul rinitei alergice.

Prescriere limitată: Tratamentul polipozelor nazale a adultului.

347. R03AK03 COMBINAȚII (FENOTEROLUM + IPRATROPIUM) *

R03AK03 COMBINAȚII (FENOTEROLUM + IPRATROPIUM) AEROSOL SOL. INHAL. 0,020 mg + 0,050 mg

BERODUAL® N 0,020 mg + 0,050 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

348. R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) *

Prescriere limitată: Tratament simptomatic al bolii pulmonare cronice obstructive (BPOC) la pacienții cu FEV1 mai mică decât 50% față de normal și cu istoric de exacerbări repetate și simptome importante în timpul tratamentului bronhodilatator cu agonști ai receptorilor beta-2 adrenergici.

Tratamentul astmului bronșic care nu este controlat adecvat cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agonști inhalatori de scurtă durată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) AEROSOL SUSP. INHAL. 25 mg/125 mg

SERETIDE® 25/125 µg INHALER CFC FREE 25 mg/125 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) AEROSOL SUSP. INHAL. 25 mg/250 mg

SERETIDE® 25/250 µg INHALER CFC FREE 25 mg/250 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) AEROSOL SUSP. INHAL. 25 mg/50 mg

SERETIDE® 25/50 µg INHALER CFC FREE 25 mg/50 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) PULB. INHAL. 50 mg/100 mg

SERETIDE DISKUS 50/100 50 mg/100 mg GLAXO WELLCOME UK LIMITED

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) PULB. INHAL. 50 mg/250 mg

SERETIDE DISKUS 50/250 50 mg/250 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

R03AK06 COMBINAȚII (SALMETEROLUM + FLUTICASONUM) PULB. INHAL. 50 mg/500 mg

SERETIDE DISKUS 50/500 50 mg/500 mg GLAXOWELLCOME UK LTD.

349. R03AK07 COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM) *

Prescriere limitată: Tratament simptomatic al bolii pulmonare cronice obstructive (BPCO) la pacienții cu

FEV1 mai mică decât 50% față de normal și cu istoric de exacerbări repetate și simptome importante în timpul tratamentului bronhodilatator cu agonști ai receptorilor beta-2 adrenergici.

Tratamentul astmului bronșic care nu este controlat adecvat cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agonști inhalatori de scurtă durată.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03AK07 COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM) PULB. INHAL. 160/4.5 µg

SYMBIOCORT® TURBUHALER® 160/4,5 µg 160/4.5 µg ASTRAZENECA AB

R03AK07 COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM) PULB. INHAL. 320/9 µg

SYMBIOCORT® TURBUHALER® 320/9 µg 320/9 µg ASTRAZENECA AB

R03AK07 COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM) PULB. INHAL. 80/4.5 µg

SYMBIOCORT® TURBUHALER® 80/4,5 µg 80/4.5 µg ASTRAZENECA AB

350. R03BA05 FLUTICASONUM *

Prescriere limitată: Tratamentul de control al astmului bronșic persistent.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03BA05 FLUTICASONUM SUSP. INHAL. 0.5 mg/2 ml

FLIXOTIDE® NEBULES® 0,5 mg/2 ml 0.5 mg/2 ml GLAXO WELLCOME UK LTD.

R03BA05 FLUTICASONUM SUSP. INHAL. PRESURIZATĂ 125 µg/doza

FLIXOTIDE 125 INHALER CFC-Free 125 µg/doza GLAXO WELLCOME UK LTD.

R03BA05 FLUTICASONUM SUSP. INHAL. 2 mg/2 ml

FLIXOTIDE® NEBULES® 2 mg/2 ml 2 mg/2 ml GLAXO WELLCOME UK LTD.

R03BA05 FLUTICASONUM SUSP. INHAL. PRESURIZATĂ 50 µg/doza

FLIXOTIDE® 50 INHALER CFC-Free 50 µg/doza GLAXO WELLCOME UK LTD.

351. —

352. R03BA08 CICLESONIDUM *

Prescriere limitată: Tratamentul de fond al astmului bronșic persistent.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

R03BA08 CICLESONIDUM SOL. DE INHALAT PRESURIZATĂ 160 µg/doza

ALVESCO 160 INHALER 160 µg/doza ALTANA PHARMA AG

R03BA08 CICLESONIDUM SOL. DE INHALAT PRESURIZATĂ 80 µg/doza

ALVESCO 80 INHALER 80 µg/doza ALTANA PHARMA AG

353. R03BB04 TIOTROPIUM *

R03BB04 TIOTROPIUM CAPS. CU PULB. INHAL. 18 µg

SPIRIVA® 18 µg 18 µg BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG

Prescriere limitată: Pentru tratamentul de întreținere pe termen lung al bronhospasmului și dispneei asociate bolii pulmonare obstructive cronice

354. R03DA05 AMINOPHYLLINUM

R03DA05 AMINOPHYLLINUM CAPS. 100 mg

MIOFILIN 100 mg 100 mg ZENTIVA SA

R03DA05 AMINOPHYLLINUM COMPR. 100 mg

AMINOFILINA EEL 100 mg BIO EEL SRL

R03DA05 AMINOPHYLLINUM COMPR. 200 mg

AMINOFILINA 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

R03DA05 AMINOPHYLLINUM SOL. INJ. 24 mg/ml

MIOFILIN 24 mg/ml ZENTIVA S.A.

355. R03DC03 MONTELUKASTUM *

R03DC03 MONTELUKASTUM COMPR. FILM. 10 mg

SINGULAIR® 10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agonști cu durată scurtă de acțiune.

R03DC03 MONTELUKASTUM COMPR. MAST. 4 mg

SINGULAIR 4 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agonști cu durată scurtă de acțiune.

Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.

R03DC03 MONTELUKASTUM GRANULE 4 mg/plic

SINGULAIR® 4 mg/plic MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.

Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.

R03DC03 MONTELUKASTUM COMPR. MAST. 5 mg

SINGULAIR® 5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al astmului bronșic persistent la pacienții cu simptomatologie necontrolată corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și beta-2-agoniști cu durată scurtă de acțiune.

Cod restricție 2617: Tratament astmului bronșic persistent la copii cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani la care nu se poate administra terapie cu corticosteroizi inhalatori.

356. R03DX03 FENSPIRIDUM

R03DX03 FENSPIRIDUM SIROP 0.2%

EURESPAL® 0.2% LES LAB. SERVIER IND.

R03DX03 FENSPIRIDUM COMPR. FILM. 80 mg

EURESPAL 80 mg 80 mg LES LAB. SERVIER IND.

357. R05CB15 ERDOSTEINUM

R05CB15 ERDOSTEINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 175 mg/5 ml

ERDOMED® 175 175 mg/5 ml CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH

R05CB15 ERDOSTEINUM CAPS. 300 mg

ERDOMED 300 mg MEDICOM INTERNATIONAL SRO

358. R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM SIROP 0.1%

HUMEX 0.1% LAB. URGO SA

TUSSIN SIROP 0.1% GLOBAL PHARMACEUTICALS S.R.L.

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM SIROP 0.13%

HUMEX 0.13% LAB. URGO SA

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM COMPR. 10 mg

TUSSIN 10 mg EUROPHARM SA

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM SIROP 15 mg/5 ml

ROFEDEX 15 mg/5 ml BIOFARM SA

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM COMPR. 20 mg

TUSSIN FORTE 20 mg EUROPHARM SA

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM SOL. ORALĂ 3.75 mg/5 ml

ROBITUSSIN JUNIOR 3.75 mg/5 ml WYETH WHITEHALL EXPORT GMBH

R05DA09 DEXTROMETHORPHANUM SOL. ORALĂ 7.5 mg/5 ml

ROBITUSSIN ANTITUSSICUM 7.5 mg/5 ml WYETH WHITEHALL EXPORT GMBH

359. R06AE09 LEVOCETIRIZINUM

R06AE09 LEVOCETIRIZINUM COMPR. FILM. 5 mg

XYZAL® 5 mg U.C.B. GMBH

R06AE09 LEVOCETIRIZINUM PIC. ORALE, SOL. 5 mg/ml

XYZAL 5 mg/ml U.C.B. GMBH

360. R06AX26 FEXOFENADINUM

R06AX26 FEXOFENADINUM COMPR. FILM. 120 mg

ALTIVA 120 mg 120 mg RANBAXY UK LTD.

TELFAS® 120 mg 120 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

R06AX26 FEXOFENADINUM COMPR. FILM. 180 mg

ALTIVA 180 mg 180 mg RANBAXY UK LTD.

TELFAS® 180 mg 180 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

R06AX26 FEXOFENADINUM COMPR. FILM. 30 mg

TELFAS® 30 mg 30 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

361. R06AX27 DESLORATADINUM

R06AX27 DESLORATADINUM SIROP 0.5 mg/ml

AERIUS 0.5 mg/ml 0.5 mg/ml SP EUROPE

R06AX27 DESLORATADINUM COMPR. FILM. 5 mg

AERIUS 5 mg 5 mg SP EUROPE

362. S01AA11 GENTAMICINUM

S01AA11 GENTAMICINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.3%

OPHTAGRAM® 0,3% 0.3% LAB. CHAUVIN

S01AA11 GENTAMICINUM SOL. OFT. 0.3%

GENTICOL 0.3% S.I.F.I. SPA

S01AA11 GENTAMICINUM UNG. OFT. 0.3%

GENTICOL 0.3% S.I.F.I. SPA

OPHTAGRAM® 0,3% 0.3% LAB. CHAUVIN

S01AA11 GENTAMICINUM PIC. OFT., SOL 0.3%

GENTAMICIN SULPHATE 0.3% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

363. S01AA12 TOBRAMYCINUM

S01AA12 TOBRAMYCINUM UNG. OFT. 0.3%

TOBREX® 0.3% ALCON COUVREUR NV

S01AA12 TOBRAMYCINUM PIC. OFT., SOL. 0.3%

TOBISOL 0.3% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

S01AA12 TOBRAMYCINUM PIC. OFT., SOL. 3 mg/ml

TOBREX 3 mg/ml ALCON COUVREUR NV

364. S01AA23 NETILMICINUM

S01AA23 NETILMICINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.3%

NETTACIN® 0.3% S.I.F.I. SPA

S01AA23 NETILMICINUM UNG. OFT. 3 mg/g

NETTAVISC 3 mg/g 3 mg/g S.I.F.I. SPA

S01AA23 NETILMICINUM PIC. OFT., SOL 0.3%

NETTACIN® 0.3% S.I.F.I. SPA

365. S01AX11 OFLOXACINUM

S01AX11 OFLOXACINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.3%

FLOXAL® 0.3% DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH

S01AX11 OFLOXACINUM UNG. OFT. 0.3%

FLOXAL® 0.3% DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH

366. S01BA01 DEXAMETHASONUM

S01BA01 DEXAMETHASONUM PICĂTURI OFT.-SUSP. 0.1%

MAXIDEX® 0.1% ALCON COUVREUR NV

367. S01BA06 BETAMETHASONUM

S01BA06 BETAMETHASONUM SOL. OFT. 0.1%

OPHTAMESONE 0.1% DAR AL DAWA PHARMA S.R.L

368. S01CA01 COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM)

S01CA01 COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM) PIC. OFT., SOL.

NETILDEX S.I.F.I. SPA

S01CA01 COMBINAȚII (NETILMICINUM + DEXAMETHASONUM) PIC. OFT. SOL. UNIDOZA

NETILDEX S.I.F.I. SPA

369. S01CA01 COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM)

S01CA01 COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM) UNG. OFT. 1 mg + 3 mg

TOBRADEX® 1 mg + 3 mg ALCON COUVREUR NV

S01CA01 COMBINAȚII (TOBRAMYCINUM + DEXAMETHASONUM) PICĂTURI OFT.-SUSP. 1 mg + 3 mg

TOBRADEX® 1 mg + 3 mg ALCON COUVREUR NV

370. S01CA01 COMBINAȚII (CHLORAMPHENICOLUM + DEXAMETHASONUM)

S01CA01 COMBINAȚII (CHLORAMPHENICOLUM + DEXAMETHASONUM) PICĂTURI OFT.-SOL. 5 mg/ml + 1 mg/ml

SPERSADEX COMP 5 mg/ml + 1 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

371. S01GX09 OLOPATADINUM

S01GX09 OLOPATADINUM PIC. OFT., SOL. 1 mg/ml

OPATANOL 1 mg/ml 1 mg/ml ALCON LABORATORIES LTD.

372. S01XA02 RETINOLUM

S01XA02 RETINOLUM GEL OFT. 10 mg/g

OCULOTECT 10 mg/g NOVARTIS PHARMA GMBH

1219 H03BB01 CARBIMAZOLUM

H03BB01 CARBIMAZOLUM COMPR. FILM. 5 mg
CARBIMAZOLE 5 5 mg REMEDICA LTD.

CAPITOLUL 3:

SECȚIUNEA 1: SUBLISTA C1

(1) SUBLISTA C1 - G1 INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ (CLASA III SAU IV NYHA).
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

373. B01AA07 ACENOCUMAROLUM

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 2 mg
TROMBOSTOP 2 mg 2 mg TERAPIA SA
B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 4 mg
SINTROM® 4 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

374. C01AA05 DIGOXINUM

C01AA05 DIGOXINUM SOL. ORALĂ 0.05 mg/ml
LANOXIN SOLUȚIE ORALĂ 0.05 mg/ml THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
C01AA05 DIGOXINUM COMPR. 0.25 mg
DIGOXIN 0,25 mg 0.25 mg ZENTIVA S.A.
C01AA05 DIGOXINUM SOL. INJ. 0.5 mg/ml
DIGOXIN 0,5 mg/2 ml 0.5 mg/ml ZENTIVA S.A.

375. C03AA03 HYDROCHLOROTHIAZIDUM

C03AA03 HYDROCHLOROTHIAZIDUM COMPR. 25 mg
NEFRIX 25 mg 25 mg ZENTIVA SA

376. C03CA01 FUROSEMIDUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C03CA01 FUROSEMIDUM SOL. INJ. 10 mg/ml
FUROSEMID 20 mg/2 ml 10 mg/ml ZENTIVA SA
C03CA01 FUROSEMIDUM COMPR. 40 mg
FUROSEMID ARENA 40 mg 40 mg ARENA GROUP S.A.
FUROSEMID EEL 40 mg BIO EEL SRL
FUROSEMID LPH 40 mg 40 mg LABORMED PHARMA SA
FUROSEMID MCC 40 mg 40 mg MAGISTRA C&C SRL
FUROSEMID SLAVIA 40 mg SLAVIA PHARM SRL
FUROSEMID ZENTIVA 40 mg ZENTIVA SA

377. C03DA01 SPIRONOLACTONUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.
Femeile la vârsta fertilă la care s-a inițiat tratament cu spironolactona trebuie să ia măsuri adecvate de contracepție.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 100 mg
VEROSPIRON 100 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. 25 mg
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg BIO EEL SRL
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 25 mg
ALSPIRON 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg TERAPIA SA
C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 50 mg
VEROSPIRON 50 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 50 mg
ALSPIRON 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL

378. C07AB02 METOPROLOLUM

C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 100 mg
BETAPROL 100 mg 100 mg AC HELCOR PHARMA SRL
BLOXAN 100 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
EGILOK 100 mg 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
METOPRO TAD 100 100 mg TAD PHARMA GMBH
METOPROLOL 100 mg 100 mg OZONE LABORATORIES LTD.

METOPROLOL AL 100 100 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
METOPROLOL LPH 100 mg 100 mg LABORMED PHARMA SA
METOPROLOL MEDICO UNO 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
METOPROLOL TERAPIA 100 mg 100 mg TERAPIA SA
VASOCARDIN® 100 100 mg SLOVAKOFARMA
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg
METOPROLOL RETARD 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
BETALOC® ZOC 100 mg 100 mg ASTRAZENECA AB
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 190 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 190 mg 190 mg HEXAL AG
C07AB02 METOPROLOLUM SOL. INJ. 1 mg/ml
BETALOC 1 mg/ml ASTRAZENECA AB
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg
VASOCARDIN® SR 200 200 mg ZENTIVA AS
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 25 mg
EGILOK 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
METOPROLOL 25 mg 25 mg ARENA GROUP S.A.
METOPROLOL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA
METOPROLOL MEDICO UNO 25 mg 25 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 47.5 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 47,5 mg 47.5 mg HEXAL AG
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. 50 mg
BETAPROL 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL
EGILOK 50 mg 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
METOPRO TAD 50 50 mg TAD PHARMA GMBH
METOPROLOL 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.
METOPROLOL AL 50 50 mg ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
METOPROLOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
METOPROLOL MEDICO UNO 50 mg 50 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
METOPROLOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA SA
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 50 mg
BETALOC® ZOC 50 mg 50 mg ASTRAZENECA AB
C07AB02 METOPROLOLUM COMPR.FILM.ELIB.MOD. 95 mg
METOSUCCINAT SANDOZ 95 mg 95 mg HEXAL AG
379. C07AB07 BISOPROLOLUM
C07AB07 BISOPROLOLUM COMPR. FILM. 2.5 mg
CONCOR COR 2,5 mg 2.5 mg MERCK KGAA
380. C07AB12 NEBIVOLOLUM **
C07AB12 NEBIVOLOLUM COMPR. 5 mg
NEBILET® 5 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
381. C07AG02 CARVEDILOLUM
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 12,5 mg
CARVEDILOL SANDOZ 12,5 mg HEXAL AG
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 12.5 mg
ATRAM 12,5 12.5 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL 12,5 mg 12.5 mg VIM SPECTRUM SRL
CARVEDILOL HELCOR 12,5 mg 12.5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CARVEDILOL LPH 12,5 mg 12.5 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL TEVA 12,5 mg 12.5 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 12.5 mg KRKA D.D.
DILATREND® 12,5 mg 12.5 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON® 12,5 mg 12.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 12.5 mg
CARVEDIGAMMA 12,5 mg 12.5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 25 mg

ATRAM 25 25 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL HELCOR 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CARVEDILOL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL SANDOZ 25 mg HEXAL AG
CARVEDILOL TEVA 25 mg 25 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 25 mg KRKA D.D.
DILATREND® 25 mg 25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON® 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 25 mg
CARVEDIGAMMA 25 mg 25 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 3.125 mg
CORYOL® 3,125 mg 3.125 mg KRKA D.D.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. 6.25 mg
ATRAM 6,25 6.25 mg ZENTIVA AS
CARVEDILOL 6,25 mg 6.25 mg VIM SPECTRUM SRL
CARVEDILOL LPH 6,25 mg 6.25 mg LABORMED PHARMA SA
CARVEDILOL SANDOZ 6.25 mg HEXAL AG
CARVEDILOL TEVA 6,25 mg 6.25 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
CORYOL® 6.25 mg KRKA D.D.
DILATREND® 6,25 mg 6.25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
TALLITON 6,25 mg 6.25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C07AG02 CARVEDILOLUM COMPR. FILM. 6.25 mg
CARVEDIGAMMA 6,25 mg 6.25 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

382. C09AA01 CAPTOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 12,5 mg
CAPTOPRIL MCC 12,5 mg 12,5 mg MAGISTRA C&C
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 12.5 mg
CAPTOPRIL 12,5 mg 12.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 25 mg
CAPTOPRIL-AC 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CAPTOPRIL SINTOFARM 25 mg 25 mg SINTOFARM SA
CAPTOPRIL 25 EEL 25 mg BIO EEL SRL
CAPTOPRIL 25 mg 25 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
CAPTOPRIL LPH 25 mg 25 mg LABORMED PHARMA SA
CAPTOPRIL MCC 25 mg 25 mg MAGISTRA C&C
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 50 mg
CAPTOPRIL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
C09AA01 CAPTOPRILUM COMPR. 50 mg
CAPTOPRIL-AC 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL
CAPTOPRIL 50 EEL 50 mg BIO EEL SRL
CAPTOPRIL 50 mg 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
CAPTOPRIL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
CAPTOPRIL MCC 50 mg 50 mg MAGISTRA C&C

383. C09AA02 ENALAPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA02 ENALAPRILUM SOL. INJ. 1.25 mg/ml
ENAP® 1.25 mg/ml KRKA D.D.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 10 mg
EDNYT® 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 10 mg 10 mg HEXAL AG
ENALA TAD 10 10 mg TAD PHARMA GMBH

ENALAP 10 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
ENALAPRIL 10 mg 10 mg MAGISTRA C&C
ENALAPRIL AL 10 10 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL FABIOL 10 mg 10 mg FABIOL SA
ENALAPRIL LPH 10 mg 10 mg LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 10 mg 10 mg SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 10 mg 10 mg TERAPIA SA
ENAM 10 mg 10 mg REPREZENTANTA DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ENAP 10 mg 10 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 2.5 mg
EDNYT® 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 20 mg
EDNYT® 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 20 mg 20 mg HEXAL AG
ENALA TAD 20 20 mg TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL 20 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL 20 mg 20 mg MAGISTRA C&C
ENALAPRIL AL 20 20 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL FABIOL 20 mg 20 mg FABIOL SA
ENALAPRIL LPH 20 mg 20 mg LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 20 mg 20 mg SANDOZ SRL
ENALAPRIL TERAPIA 20 mg 20 mg TERAPIA SA
ENAP 20 mg 20 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 20 mg 20 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.
C09AA02 ENALAPRILUM COMPR. 5 mg
EDNYT® 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER LTD.
ENAHEXAL® 5 mg 5 mg HEXAL AG
ENALA TAD 5 5 mg TAD PHARMA GMBH
ENALAPRIL 5 mg 5 mg OZONE LABORATORIES LTD.
ENALAPRIL AL 5 5 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
ENALAPRIL LPH® 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA
ENALAPRIL SANDOZ 5 mg 5 mg SANDOZ SRL
ENAP 5 mg 5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
RENITEC 5 mg 5 mg MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

384. C09AA03 LISINOPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 10 mg
LISIGAMMA 10 mg 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 10 MEDO 10 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 10 mg 10 mg ANTIBIOTICE SA
LISINOPRIL SANDOZ 10 mg 10 mg HEXAL AG
LISIREN 10 mg 10 mg AC HELCOR SRL
MEDAPRIL 10 10 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
SINOPRYL® 10 10 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
TONOLYSIN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 2.5 mg
TONOLYSIN 2,5 mg 2.5 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 20 mg
LISIGAMMA 20 mg 20 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 20 MEDO 20 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 20 mg 20 mg ANTIBIOTICE SA
LISINOPRIL SANDOZ 20 mg 20 mg HEXAL AG

LISIREN 20 mg 20 mg AC HELCOR SRL
MEDAPRIL 20 20 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 20 mg RANBAXY U.K. LIMITED
TONOLYSIN 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER LTD.
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 40 mg
LISINOPRIL ANTIBIOTICE 40 mg 40 mg ANTIBIOTICE SA
C09AA03 LISINOPRILUM COMPR. 5 mg
LISIGAMMA 5 mg 5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
LISINOPRIL 5 MEDO 5 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
LISINOPRIL SANDOZ 5 mg 5 mg HEXAL AG
MEDAPRIL 5 5 mg MEDOCHEMIE LTD.
RANOLIP 5 mg RANBAXY U.K. LIMITED
TONOLYSIN 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER LTD.

385. C09AA05 RAMIPRILUM

Utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii este contraindicată deoarece medicamentele din această categorie au fost asociate cu moartea fătului in utero.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 1.25 mg
RAMIRAN 1,25 mg 1.25 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 10 mg
EMREN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
VIVACE 10 mg 10 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 10 mg
AMPRIL 10 mg 10 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 10 mg 10 mg SANDOZ SRL
RAMIGAMMA 10 mg 10 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
RAMIPRIL-AC 10 mg 10 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE 10 10 mg SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 10 10 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 10 mg
RAMIRAN 10 mg 10 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 2,5 mg
EMREN 2,5 mg 2,5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
VIVACE 2,5 mg 2,5 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 2.5 mg
AMPRIL 2,5 mg 2.5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 2,5 mg 2.5 mg SANDOZ SRL
RAMIPRIL-AC 2,5 mg 2.5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE® 2,5 2.5 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 2,5 2.5 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 2.5 mg
RAMIRAN 2,5 mg 2.5 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 5 mg
EMREN 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
VIVACE 5 mg 5 mg ACTAVIS GROUP HF
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. 5 mg
AMPRIL 5 mg 5 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
PIRAMIL 5 mg 5 mg SANDOZ SRL
RAMIGAMMA 5 mg 5 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
RAMIPRIL-AC 5 mg 5 mg AC HELCOR PHARMA SRL
TRITACE® 5 5 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
ZENRA 5 5 mg ZENTIVA S.A.
C09AA05 RAMIPRILUM COMPR. FILM. 5 mg
RAMIRAN 5 mg 5 mg RANBAXY U.K. LIMITED

386. C09CA03 VALSARTANUM ** Protocol: C005I
C09CA03 VALSARTANUM COMPR. FILM. 160 mg

DIOVAN 160 mg 160 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

C09CA03 VALSARTANUM COMPR. FILM. 80 mg

DIOVAN 80 mg 80 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

387. C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL ** Protocol: C005I

C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL COMPR. 16 mg

ATACAND 16 mg ASTRAZENECA AB

C09CA06 CANDESARTANUM CILEXETIL COMPR. 8 mg

ATACAND 8 mg ASTRAZENECA AB

(2) SUBLISTA C1-G2 BOLNAVI CU PROTEZE VALVULARE ȘI VASCULARE. Protocol: BB01I

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

388. B01AA07 ACENOCUMAROLUM *

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 2 mg

TROMBOSTOP 2 mg 2 mg TERAPIA SA

B01AA07 ACENOCUMAROLUM COMPR. 4 mg

SINTROM® 4 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

(3) SUBLISTA C1-G3 BOLNAVI CU PROCEDURI INTERVENȚIONALE PERCUTANE, NUMAI DUPĂ IMPLANTAREA UNEI PROTEZE ENDOVASCULARE (STENT).

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

389. B01AC04 CLOPIDOGRELUM ***

B01AC04 CLOPIDOGRELUM COMPR. FILM. 75 mg

PLAVIX 75 mg 75 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB

(4) SUBLISTA C1-G4 HEPATITELE CRONICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ B, C ȘI D. Protocol: LB01B; LB02B

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

▶ (la data 10-mai-2012 alin. (4), punctul 390. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 1 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶ (la data 10-mai-2012 alin. (4), punctul 391. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 1 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

392. J05AB04 RIBAVIRINUM **** Protocol: J002N

J05AB04 RIBAVIRINUM CAPS. 200 mg

REBETOL 200 mg 200 mg SP EUROPE

J05AB04 RIBAVIRINUM COMPR. FILM. 200 mg

COPEGUS® 200 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

393. J05AF05 LAMIVUDINUM **** Protocol: J005N

J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 100 mg

ZEFFIX 100 mg 100 mg GLAXO GROUP LTD.

J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 10 mg/ml

EPIVIR 10 mg/ml 10 mg/ml GLAXO GROUP LTD.

J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 150 mg

EPIVIR 150 mg 150 mg GLAXO GROUP LTD.

J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 5 mg/ml

ZEFFIX 5 mg/ml 5 mg/ml GLAXO GROUP LTD.

394. _

395. J05AF10 ENTECAVIRUM **** Protocol: J008N

J05AF10 ENTECAVIRUM COMPR. FILM. 0,5 mg

BARACLUDE 0,5 mg 0,5 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

J05AF10 ENTECAVIRUM COMPR. FILM. 1 mg

BARACLUDE 1 mg 1 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

396. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) ** Protocol: B013K

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml

NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml

NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

397. L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a **** Protocol: J007N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 18M ui/0.6 ml
ROFERON A 18M ui/0.6 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 3M ui/0.5 ml
ROFERON A 3M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 4.5M ui/0.5 ml
ROFERON A 4.5M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 9M ui/0.5 ml
ROFERON A 9M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 3M ui/0.5 ml
ROFERON A 3M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 4.5M ui/0.5 ml
ROFERON A 4.5M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 9M ui/0.5 ml
ROFERON A 9M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

398. L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b **** Protocol: J006N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de idee suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 18 milioane U.I.
INTRON A 18 milioane U.I. 18 milioane U.I. SP EUROPE
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 30 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE
INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 60 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE
INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE

399. L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b **** Protocol: J003N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de idee suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 µg
PEGINTRON 100 µg 100 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 120 µg
PEGINTRON 120 µg 120 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 150 µg
PEGINTRON 150 µg 150 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 µg
PEGINTRON 50 µg 50 µg SP EUROPE

400. L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a **** Protocol: J004N

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de idee suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a SOL. INJ. 135 µg/ml
PEGASYS 135 µg/ml 135 µg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.
L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 180 µg/0.5 ml
PEGASYS 180 µg/0,5 ml 180 µg/0.5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

401. N04BB01 AMANTADINUM **

N04BB01 AMANTADINUM CAPS. 100 mg
VIREGYT® -K 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

(5) SUBLISTA C1-G5 HEPATITA AUTOIMUNĂ.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

402. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 125 mg

LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 125 mg/2 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg
MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 20 mg
LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 250 mg/4 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg
MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg
LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 40 mg/1 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg
MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg
LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 mg/7.8 ml
SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

403. H02AB06 PREDNISOLONUM

H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 250 mg
SOLU-DECORTIN H 250 250 mg MERCK KGAA
H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg
SOLU-DECORTIN H 50 50 mg MERCK KGAA

404. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

(6) SUBLISTA C1-G06 CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ, COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ, HEPATITA CRONICĂ ȘI CIROZE DE ALTE ETIOLOGII CU COLESTAZĂ.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

405. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 300 mg
URSOFALK (R) 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH
URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

(7) SUBLISTA C1-G7 CIROZA HEPATICA.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

406. A06AD11 LACTULOSUM *

A06AD11 LACTULOSUM LICHID ORAL 66.7%
DUPHALAC® 66.7% SOLVAY PHARMACEUTICALS BV
A06AD11 LACTULOSUM
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 66.7%
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM SOL. ORALĂ 670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM SIROP 66.7%
LACTULOSE AL SIROP 66.7% ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
A06AD11 LACTULOSUM SOL. ORALĂ 670 mg/ml
LAEVOLAC 670 mg/ml 670 mg/ml FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
A06AD11 LACTULOSUM LICHID ORAL 66.7%
DUPHALAC® 66.7% SOLVAY PHARMACEUTICALS BV

A06AD11 LACTULOSUM SIROP 65%
LACTULOSE 65% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

407. A07AA11 RIFAXIMINUM *

A07AA11 RIFAXIMINUM COMPR. FILM. 200 mg
NORMIX 200 mg 200 mg ALFA WASSERMANN SPA

▶(la data 10-mai-2012 alin. (7), punctul 408. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 1 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶(la data 10-mai-2012 alin. (7), punctul 409. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 1 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

410. C03CA01 FUROSEMIDUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C03CA01 FUROSEMIDUM SOL. INJ. 10 mg/ml
FUROSEMID 20 mg/2 ml 10 mg/ml ZENTIVA SA
C03CA01 FUROSEMIDUM COMPR. 40 mg
FUROSEMID ARENA 40 mg 40 mg ARENA GROUP S.A.
FUROSEMID EEL 40 mg BIO EEL SRL
FUROSEMID LPH 40 mg 40 mg LABORMED PHARMA SA
FUROSEMID MCC 40 mg 40 mg MAGISTRA C&C SRL
FUROSEMID SLAVIA 40 mg SLAVIA PHARM SRL
FUROSEMID ZENTIVA 40 mg ZENTIVA SA

411. C03DA01 SPIRONOLACTONUM

Electrolitii serici trebuie să fie verificați periodic.

Femeile la vârsta fertilă la care s-a inițiat tratament cu spironolactona trebuie să ia măsuri adecvate de contracepție.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 100 mg
VEROSPIRON 100 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. 25 mg
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg BIO EEL SRL
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 25 mg
ALSPIRON 25 mg 25 mg AC HELCOR PHARMA SRL
SPIRONOLACTONA 25 mg 25 mg TERAPIA SA
C03DA01 SPIRONOLACTONUM CAPS. 50 mg
VEROSPIRON 50 mg GEDEON RICHTER LTD.
C03DA01 SPIRONOLACTONUM COMPR. FILM. 50 mg
ALSPIRON 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL

412. H02AB06 PREDNISOLONUM

H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 250 mg
SOLU-DECORTIN H 250 250 mg MERCK KGAA
H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg
SOLU-DECORTIN H 50 50 mg MERCK KGAA

413. J05AB04 RIBAVIRINUM ****

J05AB04 RIBAVIRINUM CAPS. 200 mg
REBETOL 200 mg 200 mg SP EUROPE
J05AB04 RIBAVIRINUM COMPR. FILM. 200 mg
COPEGUS® 200 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

414. J05AF05 LAMIVUDINUM ****

J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 100 mg
ZEFFIX 100 mg 100 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 10 mg/ml
EPIVIR 10 mg/ml 10 mg/ml GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 150 mg
EPIVIR 150 mg 150 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 5 mg/ml
ZEFFIX 5 mg/ml 5 mg/ml GLAXO GROUP LTD.

415. _

416. J05AF10 ENTECAVIRUM ****

J05AF10 ENTECAVIRUM COMPR. FILM. 0,5 mg
BARACLUDE 0,5 mg 0,5 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF10 ENTECAVIRUM COMPR. FILM. 1 mg
BARACLUDE 1 mg 1 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

417. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) ** Protocol: B013K

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

418. L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a ****

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 18M ui/0.6 ml
ROFERON A 18M ui/0.6 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 3M ui/0.5 ml
ROFERON A 3M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 4.5M ui/0.5 ml
ROFERON A 4.5M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 9M ui/0.5 ml
ROFERON A 9M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 3M ui/0.5 ml
ROFERON A 3M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 4.5M ui/0.5 ml
ROFERON A 4.5M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 9M ui/0.5 ml
ROFERON A 9M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

419. L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b ****

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 18 milioane U.I.
INTRON A 18 milioane U.I. 18 milioane U.I. SP EUROPE
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 30 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE
INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE
L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 60 milioane U.I.
INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE
INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE

420. L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b ****

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 µg
PEGINTRON 100 µg 100 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 120 µg
PEGINTRON 120 µg 120 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 150 µg
PEGINTRON 150 µg 150 µg SP EUROPE
L03AB10 PEGINTERFERON alfa-2b PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 µg
PEGINTRON 50 µg 50 µg SP EUROPE

421. L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a ****

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de idee de suicid sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a SOL. INJ. 135 µg/ml

PEGASYS 135 µg/ml 135 µg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

L03AB11 PEGINTERFERON alfa-2a SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 180 µg/0.5 ml

PEGASYS 180 µg/0,5 ml 180 µg/0.5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

422. N04BB01 AMANTADINUM **

N04BB01 AMANTADINUM CAPS. 100 mg

VIREGYT® - K 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

(8) SUBLISTA C1-G10 LEUCEMII, LIMFOAME, APLAZIE MEDULARĂ, GAMAPATII MONOCLONALE MALIGNE, MIELOPROLIFERĂRI CRONICE ȘI TUMORI MALIGNE, SINDROAME MIELODISPLAZICE. Protocol: N030C

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

423. A04AA01 ONDANSETRONUM ** Protocol: A004C

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ. 2 mg/ml

OSETRON 4 mg 2 mg/ml DR. REDDY'S LABORATORIES

OSETRON 8 mg 2 mg/ml DR. REDDY'S LABORATORIES

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 2 mg/ml

EMESET 4 mg/2 ml 2 mg/ml CIPLA (UK) LIMITED

EMESET 8 mg/4 ml 2 mg/ml CIPLA (UK) LIMITED

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 4 mg

OSETRON 4 mg 4 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

SETRONON 4 mg 4 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

ZOFRAN 4 mg 4 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 4 mg

ONDARAN MD 4 mg 4 mg RANBAXY UK LTD.

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ. 4 mg/2 ml

ZOFRAN 4 mg/2 ml 4 mg/2 ml GLAXO WELLCOME UK LIMITED

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 4 mg/2 ml

SETRONON 4 mg/2 ml 4 mg/2 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 8 mg

OSETRON 8 mg 8 mg DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD

SETRONON 8 mg 8 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 8 mg

ONDARAN MD 8 mg 8 mg RANBAXY UK LIMITED

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ. 8 mg/4 ml

ZOFRAN 8 mg/4 ml 8 mg/4 ml GLAXO WELLCOME UK LIMITED

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 4 mg

OSETRON 4 mg 4 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

SETRONON 4 mg 4 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

ZOFRAN 4 mg 4 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 4 mg

ONDARAN MD 4 mg 4 mg RANBAXY UK LTD.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 8 mg

OSETRON 8 mg 8 mg DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD

SETRONON 8 mg 8 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 8 mg

ONDARAN MD 8 mg 8 mg RANBAXY UK LIMITED

A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 8 mg/4 ml

SETRONON 8 mg/4 ml 8 mg/4 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

424. A04AA02 GRANISETRONUM ** Protocol: A004C

A04AA02 GRANISETRONUM COMPR. FILM. 1 mg

KYTRIL® 1 mg 1 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

A04AA02 GRANISETRONUM COMPR. FILM. 2 mg

KYTRIL 2 mg F. HOFFMANN LA ROCHE LTD.

A04AA02 GRANISETRONUM SOL. INJ. 3 mg/3 ml
KYTRIL 3 mg/3 ml ROCHE ROMÂNIA SRL
A04AA02 GRANISETRONUM COMPR. FILM. 2 mg
KYTRIL 2 mg F. HOFFMANN LA ROCHE LTD.

425. A04AA05 PALONOSETRONUM ** Protocol: A002C;A004C
A04AA05 PALONOSETRONUM SOL. INJ. 250 µg/5 ml
ALOXI 250 µg/5 ml HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS LTD.

426. B03XA01 EPOETINUM ALFA *** Protocol: L022B
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 10000 ui/ml
EPREX® 10000 UI 10000 ui/ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 1000 UI/0.5 ml
EPOKINE 1000 UI/0,5 ml 1000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.
EPREX® 1000 UI 1000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000UI
EPOPHAR 2000 U.I. 2000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000 ui/0.5 ml
EPOKINE 2000 UI/0,5 ml 2000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.
EPREX® 2000 UI 2000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000 UI/1 ml
EPOKINE 2000 UI/1 ml 2000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 3000 ui/0.3 ml
EPREX® 3000 UI 3000 ui/0.3 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 40 000UI
EPREX® 40 000 UI 40 000UI JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000UI
EPOPHAR 4000 U.I. 4000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000 ui/0.4 ml
EPOKINE 4000 UI/0,4 ml 4000 UI/0.4 ml RENAMED FARMA S.R.L.
EPREX® 4000 UI 4000 ui/0.4 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000 UI/1 ml
EPOKINE 4000 UI/1 ml 4000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.

427. B03XA01 EPOETINUM BETA *** Protocol: L022B
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 10000 UI 10000 UI/0,6 ml ROCHE REGISTRATION L
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 1000 UI 1000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 2000 UI 2000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 30000 UI/0,6 ml
NEORECORMON 30000 UI/0,6 ml 30000 UI/0,6 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 4000 UI 4000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 5000 UI 5000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L
B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ
NEORECORMON 500 UI 500 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

428. B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA *** Protocol: L022B
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 10 µg/0.4 ml
ARANESP 10 µg/0.4 ml 10 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 100 µg/0.5 ml
ARANESP 100 µg/0.5 ml 100 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 15 µg/0.375 ml
ARANESP 15 µg/0.375 ml 15 µg/0.375 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 150 µg/0.3 ml
ARANESP 150 µg/0.3 ml 150 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 20 µg/0.5 ml

ARANESP 20 µg/0.5 ml 20 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 30 µg/0.3 ml
ARANESP 30 µg/0.3 ml 30 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 300 µg/0.6 ml
ARANESP 300 µg/0.6 ml 300 µg/0.6 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 µg/0.4 ml
ARANESP 40 µg/0.4 ml 40 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 µg/0.5 ml
ARANESP 50 µg/0.5 ml 50 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 500 µg/ml
ARANESP 500 µg/ml 500 µg/ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 60 µg/0.3 ml
ARANESP 60 µg/0.3 ml 60 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 80 µg/0.4 ml
ARANESP 80 µg/0.4 ml 80 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV

429. G03HA01 CYPROTERONUM **

G03HA01 CYPROTERONUM COMPR. 50 mg
ANDROCUR 50 mg SCHERING AG
Cod restricție 1014: Cancer de prostata în stadiu avansat;
G03HA01 CYPROTERONUM
ANDROCUR 50 mg SCHERING AG

430. H02AB02 DEXAMETHASONUM

H02AB02 DEXAMETHASONUM SOL. INJ. 8 mg
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE 8 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
H02AB02 DEXAMETHASONUM SOL. INJ. 8 mg/2 ml
DEXAMED 8 mg/2 ml MEDOCHEMIE LTD.

431. J02AC02 ITRACONAZOLUM

J02AC02 ITRACONAZOLUM CAPS. 100 mg
ITRACONAZOL 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
OMICRAL 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.
ORUNGAL 100 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV

432. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

433. J02AC04 POSACONAZOLUM **

J02AC04 POSACONAZOLUM SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml 40 mg/ml SP EUROPE

Prescriere limitată: Profilaxia și infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie pentru LAM sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive;

Prescriere limitată: Profilaxia și infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedura de transplant medular și aflați sub terapie imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive.

434. J02AX04 CASPOFUNGINUM ** Protocol: J010D

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg
CANCIDAS 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD
J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 70 mg
CANCIDAS 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

435. L01XX35 ANAGRELIDUM * Protocol: L015D**

L01XX35 ANAGRELIDUM CAPS. 0.5 mg
THROMBOREDUCTIN 0.5 mg ORPHA-DEVEL HANDELS UND VERTRIEBS GMBH

436. L04AA01 CICLOSPORINUM *

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg
EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

437. N02AA01 MORPHYNUM

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.
Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.
Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.
Risc înalt de apariție a dependenței.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI

N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 100 mg
MST CONTINUS® 100 mg 100 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
VENDAL® RETARD 100 mg 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. 10 mg
SEVREDOL 10 mg 10 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 10 mg
MST CONTINUS® 10 mg 10 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 10 mg
VENDAL® RETARD 10 mg 10 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 200 mg
MST CONTINUS® 200 mg 200 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. 20 mg
SEVREDOL 20 mg 20 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM SOL. INJ. 20 mg/ml
MORFINA 20 mg/ml 20 mg/ml ZENTIVA S.A.
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 30 mg
MST CONTINUS® 30 mg 30 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 30 mg
VENDAL® RETARD 30 mg 30 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 60 mg
MST CONTINUS® 60 mg 60 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA01 MORPHYNUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 60 mg
VENDAL® RETARD 60 mg 60 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

438. N02AA05 OXYCODONUM

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.
Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.
Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.
Risc înalt de apariție a dependenței.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI
N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 10 mg
OXYCONTIN® 10 mg 10 mg MUNDIPHARMA GMBH

N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 20 mg
OXYCONTIN® 20 mg 20 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 40 mg
OXYCONTIN® 40 mg 40 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA05 OXYCODONUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 80 mg
OXYCONTIN® 80 mg 80 mg MUNDIPHARMA GMBH

439. N02AA08 DIHYDROCODEINUM

N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 120 mg
DHC CONTINUS 120 mg 120 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 60 mg
DHC CONTINUS 60 mg 60 mg MUNDIPHARMA GMBH
N02AA08 DIHYDROCODEINUM COMPR. ELIB. PREL. 90 mg
DHC CONTINUS 90 mg 90 mg MUNDIPHARMA GMBH

440. N02AB02 PETHIDINUM

N02AB02 PETHIDINUM SOL. INJ. 50 mg/ml
MIALGIN® 100 mg/2 ml 50 mg/ml ZENTIVA SA

441. N02AB03 FENTANYLUM **

Prescriere limitată: Durere severă, invalidantă, asociată cu diagnosticul de cancer.
Durere severă, invalidantă, indusă de cancer, care nu răspunde la analgezice non-opioide.
Durere cronică severă, invalidantă, care nu răspunde la analgezice non-opioide, unde durata totală a tratamentului opioid este mai scurtă de 12 luni.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERMIC 100 µg/h
FENTANYL SANDOZ 100 µg/h 100 µg/h SANDOZ S.R.L.
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERM. 16.8 mg/42.0cmp
DUROGESIC 100 µg/h 16.8 mg/42.0cmp JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERMIC 25 µg/h
FENTANYL SANDOZ 25 µg/h 25 µg/h SANDOZ S.R.L.
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERM. 4.2 mg/10.5cmp
DUROGESIC 25 µg/h 4.2 mg/10.5cmp JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERMIC 50 µg/h
FENTANYL SANDOZ 50 µg/h 50 µg/h SANDOZ S.R.L.
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERMIC 75 µg/h
FENTANYL SANDOZ 75 µg/h 75 µg/h SANDOZ S.R.L.
N02AB03 FENTANYLUM PLASTURE TRANSDERM. 8.4 mg/21.0cmp
DUROGESIC 50 µg/h 8.4 mg/21.0cmp JANSSEN PHARMACEUTICA NV

442. N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.
Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice (mai puțin formelor injectabile) și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. MODIF. 100 mg
TRAMADOLOR® 100 ID 100 mg HEXAL AG
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg
TRALGIT SR 100 100 mg ZENTIVA AS
TRAMADOL® RETARD 100 mg KRKA D.D.
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg
MABRON 100 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM SUPOZ. 100 mg
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

TRAMADOL 100 mg KRKA D.D.
TRAMAG 100 100 mg MAGISTRA C&C
TRAMAL® 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
TRALGIT 100 100 mg/2 ml ZENTIVA A.S.
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL. 100 mg/ml
TRALGIT 100 mg/ml ZENTIVA A.S.
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
TRADOLAN 100 mg/ml LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg
TRALGIT SR 150 150 mg ZENTIVA AS
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 150 mg
TRAMADOL RETARD 150 mg 150 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TRAMAL RETARD 150 mg 150 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg
TRALGIT SR 200 200 mg ZENTIVA AS
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
TRAMADOL RETARD 200 mg 200 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TRAMAL RETARD 200 mg 200 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM CAPS. 50 mg
K-ALMA® 50 mg ANTIBIOTICE SA
MABRON 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRALGIT 50 50 mg ZENTIVA A.S.
TRAMACALM 50 mg AC HELCOR SRL
TRAMADOL 50 mg KRKA D.D.
TRAMADOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
TRAMADOL AL 50 50 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMADOL ARENA 50 mg ARENA GROUP S.A.
TRAMAL® 50 mg GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg MEDICAROM GROUP SRL
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. 50 mg
TRAMADOL 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.
TRAMADOL EEL 50 mg BIO EEL SRL
TRAMAG 50 50 mg MAGISTRA C&C
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
TRALGIT 50 50 mg/ml ZENTIVA A.S.
TRAMADOL 50 mg/ml KRKA D.D.
TRAMADOL® AL 100 Fiole 50 mg/ml ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMAL® 100 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
TRAMAL® 50 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg/ml MEDICAROM GROUP SRL
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.
N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL.
TRAMADOL AL PICĂTURI ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
N02AX02 TRAMADOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 100 mg/ml
TRAMAL® 100 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
443. N07BC02 METHADONUM
Risc înalt de apariție a dependenței.
N07BC02 METHADONUM COMPR. 2.5 mg
SINTALGON 2,5 mg 2.5 mg ZENTIVA S.A.

444. R05DA04 CODEINUM

R05DA04 CODEINUM COMPR. 15 mg
CODEINA FOSFAT 15 mg SLAVIA PHARM SRL
CODEINA FOSFAT 15 mg 15 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CODEINA FOSFAT LPH 15 mg 15 mg LABORMED PHARMA SA
CODEINA FOSFORICA 15 mg BIO EEL SRL
CODEINA FOSFORICA 15 mg 15 mg MAGISTRA C&C
FARMACOD 15 mg FARMACOM SA
FOSFAT DE CODEINA 15 mg 15 mg SINTOFARM SA

445. V03AC01 DEFEROXAMINUM *(3) Protocol: V001D

V03AC01 DEFEROXAMINUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
DESFERAL 500 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

446. V03AC03 DEFERASIROXUM * Protocol: V002D**

V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 125 mg
EXJADE 125 mg 125 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 250 mg
EXJADE 250 mg 250 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 500 mg
EXJADE 500 mg 500 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

(9) SUBLISTA C1-G11 EPILEPSIE. Protocol: NG01G

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

447. N03AA02 PHENOBARBITALUM

N03AA02 PHENOBARBITALUM COMPR. 100 mg
FENOBARBITAL 100 mg 100 mg ZENTIVA SA
Prescriere limitată: Epilepsie
N03AA02 PHENOBARBITALUM COMPR. 100 mg
FENOBARBITAL 100 mg 100 mg SC ARENA GROUP SA
Prescriere limitată: Epilepsie
N03AA02 PHENOBARBITALUM SOL. INJ. 10%
FENOBARBITAL 200 mg/2 ml 10% ZENTIVA S.A

448. N03AB02 PHENYTOINUM

N03AB02 PHENYTOINUM COMPR. 100 mg
FENITOIN 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N03AB02 PHENYTOINUM SOL. INJ. 50 mg/ml
PHENHYDAN® SOLUȚIE INJECTABILĂ 50 mg/ml DESITIN

449. N03AE01 CLONAZEPAMUM

N03AE01 CLONAZEPAMUM COMPR. 0.5 mg
RIVOTRIL 0.5 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
N03AE01 CLONAZEPAMUM COMPR. 2 mg
RIVOTRIL® 2 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

450. N03AF01 CARBAMAZEPINUM

N03AF01 CARBAMAZEPINUM SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
TIMONIL SIROP 100 mg/5 ml DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 150 mg
TIMONIL 150 RETARD 150 mg DESITIN
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. 200 mg
CARBAMAZEPIN 200 mg SLAVIA PHARM SRL
CARBAMAZEPIN EEL 200 mg BIO EEL SRL
CARBAMAZEPINA 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CARBAMAZEPINA ARENA 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA
CARBAMAZEPINA LPH 200 mg 200 mg LABORMED PHARMA SA
CARBAVIM 200 mg VIM SPECTRUM SRL
CARBEPSIL 200 200 mg AC HELCOR SRL
FINLEPSIN 200 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG
NEUROTOP 200 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
TAVER 200 mg MEDOCHEMIE LTD.

TEGRETOL® 200 200 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
TEGRETOL CR 200 200 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. ELIB. PREL. 300 mg
NEUROTOP® RETARD 300 mg 300 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 300 mg
TIMONIL 300 RETARD 300 mg DESITIN
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. 400 mg
CARBEPSIL 400 400 mg AC HELCOR SRL
TEGRETOL® 400 400 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg
TEGRETOL CR 400 400 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 400 mg
FINLEPSIN 400 RETARD 400 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. ELIB. PREL. 600 mg
NEUROTOP® RETARD 600 mg 600 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR. RET. 600 mg
TIMONIL 600 RETARD 600 mg DESITIN
N03AF01 CARBAMAZEPINUM COMPR.FILM.ELIB.PREL 200 mg
FINLEPSIN 200 RETARD 200 mg AWD PHARMA GMBH & CO.KG

451. N03AF02 OXCARBAZEPINUM

Cod restricție 1587: Tratamentul crizelor epileptice parțiale și al crizelor primare cu contracții tonico-clonice generalizate, care nu pot fi suficient controlate cu alte medicamente anti-epileptice

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AF02 OXCARBAZEPINUM COMPR. FILM. 300 mg
TRILEPTAL® 300 mg 300 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N03AF02 OXCARBAZEPINUM COMPR. FILM. 600 mg
TRILEPTAL® 600 mg 600 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

452. N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate letală, în special la copii. Se înregistrează din ce în ce mai multe dovezi cu privire la teratogenitatea legată de doză.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI MINICOMPR. ELIB. PREL. 1000 mg
ORFIRIL LONG 1000 mg 1000 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
ORFIRIL LONG 150 mg 150 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 150 mg
CONVULEX® 150 mg 150 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 150 mg
ORFIRIL 150 150 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. 200 mg
PETILIN 200 mg REMEDICA LTD.
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 200 mg
DEPAKINE 200 mg 200 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. ELIB. PREL. 300 mg
ORFIRIL LONG 300 mg 300 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 300 mg
CONVULEX® 300 mg 300 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 300 mg
ORFIRIL 300 300 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 300 mg/5 ml
ORFIRIL SIROP 300 mg/5 ml DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI LIOF. + SOLV. PT. SOL. 400 mg/4 ml
DEPAKINE® 400 mg/4 ml LIOFILIZAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUTIE INJECTABILĂ i.v. 400 mg/4 ml

SANOFI-AVENTIS FRANCE

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 500 mg
CONVULEX® 500 mg 500 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI MINICOMPR. ELIB. PREL. 500 mg
ORFIRIL LONG 500 mg 500 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 50 mg/ml
CONVULEX® 50 mg/ml GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 57.64 mg/ml
DEPAKINE 57.64 mg/ml SANOFI-AVENTIS FRANCE
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 600 mg
ORFIRIL 600 600 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ. 300 mg
DEPAKINE CHRONO 300 mg 300 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ. 500 mg
DEPAKINE® CHRONO 500 mg 500 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

453. N03AX09 LAMOTRIGINUM **

Cod restricție 1426: Tratamentul crizelor epileptice insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX09 LAMOTRIGINUM SOL. INJ. 0.1 mg/ml
EPIMIL 100 mg 100 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.
EPIZOL 100 mg 100 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
LAMICTAL 100 mg 100 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
LAMOLEP 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER LTD.
LAMOTIRAN 100 mg 100 mg RANBAXY UK LTD.
LAMOTRIX 100 mg 100 mg MEDOCHEMIE LTD.
PLEXXO® 100 mg 100 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 100 mg
LAMOTRIGIN STADA 100 mg 100 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
LAMOTRIN 100 mg 100 mg ACTAVIS GROUP HF.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 200 mg
LAMOTIRAN 200 mg 200 mg RANBAXY UK LTD.
LAMOTRIX 200 mg 200 mg MEDOCHEMIE LTD.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 25 mg
EPIMIL 25 mg 25 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.
EPIZOL 25 mg 25 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
LAMICTAL 25 mg 25 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
LAMOLEP 25 mg 25 mg GEDEON RICHTER LTD.
LAMOTIRAN 25 mg 25 mg RANBAXY UK LTD.
LAMOTRIX 25 mg 25 mg MEDOCHEMIE LTD.
PLEXXO® 25 mg 25 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 25 mg
LAMOTRIGIN STADA 25 mg 25 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
LAMOTRIN 25 mg 25 mg ACTAVIS GROUP HF.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 25 mg
LAMICTAL 25 mg 25 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 2 mg
LAMICTAL® 2 mg 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 50 mg
EPIMIL 50 mg 50 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.
EPIZOL 50 mg 50 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
LAMICTAL 50 mg 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
LAMOLEP 50 mg 50 mg GEDEON RICHTER LTD.
LAMOTIRAN 50 mg 50 mg RANBAXY UK LTD.
LAMOTRIX 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.

PLEXXO® 50 mg 50 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 50 mg
LAMOTRIGIN STADA 50 mg 50 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
LAMOTRIN 50 mg 50 mg ACTAVIS GROUP HF.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 5 mg
LAMICTAL 5 mg 5 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

454. N03AX11 TOPIRAMATUM **

Cod restricție 2797: Tratamentul crizelor epileptice parțiale, crizelor primare cu contracții tonico-clonice generalizate, crizelor din sindromul Lennox-Gastaut, insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX11 TOPIRAMATUM COMPR. FILM. 100 mg
TOPAMAX 100 mg 100 mg JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
TOPRAN 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
N03AX11 TOPIRAMATUM COMPR. FILM. 200 mg
TOPAMAX 200 mg 200 mg JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
TOPRAN 200 mg 200 mg TERAPIA S.A.
N03AX11 TOPIRAMATUM COMPR. FILM. 25 mg
TOPAMAX 25 mg 25 mg JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
TOPRAN 25 mg 25 mg TERAPIA S.A.
N03AX11 TOPIRAMATUM COMPR. FILM. 50 mg
TOPAMAX 50 mg 50 mg JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
TOPRAN 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.

455. N03AX12 GABAPENTINUM ***

Cod restricție 2664: Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare acestui DCI.

N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 100 mg
GABAGAMMA 100 mg 100 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 100 mg 100 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 300 mg
GABAGAMMA 300 mg 300 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 300 mg 300 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
GABARAN 300 mg 300 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM CAPS. 400 mg
GABAGAMMA 400 mg 400 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
GABALEPT 400 mg 400 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
GABARAN 400 mg 400 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM COMPR. FILM. 600 mg
GABARAN 600 mg 600 mg RANBAXY UK LTD.
N03AX12 GABAPENTINUM COMPR. FILM. 800 mg
GABARAN 800 mg 800 mg RANBAXY UK LTD.

456. N03AX14 LEVETIRACETAMUM **

Prescriere limitată: Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde au existat reacții adverse în antecedente la alte antiepileptice.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde au existat interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente compensate adecvate.

Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice și unde transferul la alt medicament compensat adecvat este posibil să genereze consecințe clinice adverse.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N03AX14 LEVETIRACETAMUM COMPR. FILM. 1000 mg

KEPPRA 1000 mg 1000 mg UCB PHARMA SA
N03AX14 LEVETIRACETAMUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
KEPPRA 100 mg/ml 100 mg/ml UCB PHARMA SA
N03AX14 LEVETIRACETAMUM COMPR. FILM. 500 mg
KEPPRA 500 mg 500 mg UCB PHARMA LTD
N03AX14 LEVETIRACETAMUM COMPR. FILM. 1000 mg
KEPPRA 1000 mg 1000 mg UCB PHARMA SA
N03AX14 LEVETIRACETAMUM COMPR. FILM. 500 mg
KEPPRA 500 mg 500 mg UCB PHARMA LTD

457. N03AX16 PREGABALINUM ***

Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant al epilepsiei la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 150 mg
LYRICA 150 mg 150 mg PFIZER LTD.
N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 300 mg
LYRICA 300 mg 300 mg PFIZER LTD.
N03AX16 PREGABALINUM CAPS. 75 mg
LYRICA 75 mg 75 mg PFIZER LTD.

(10) SUBLISTA C1-G12 BOALA PARKINSON.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

458. N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM

N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM COMPR. 2 mg
ROMPARKIN® 2 mg 2 mg TERAPIA SA

459. _

460. N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) **

N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) CAPS. ELIB. MODIF. 100 mg + 25 mg
MADOPAR HBS 100 mg + 25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) COMPR. 200 mg + 50 mg
MADOPAR 250 200 mg + 50 mg ROCHE ROMÂNIA SRL
MADOPAR® 250 200 mg + 50 mg TERAPIA SA

Cod restricție 1257: Boala Parkinson în care tulburările funcției motorii nu sunt suficient controlate cu administrări frecvente ale formulelor convenționale de levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei

N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) COMPR. 250 mg/25 mg
ISICOM 250 mg/25 mg 250 mg/25 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM) COMPR. 250 mg + 25 mg
CARBIDOPA/LEVODOPA TEVA 25/250 250 mg + 25 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
CREDANIL 25/250 250 mg + 25 mg REMEDICA LTD.
NAKOM 250 mg + 25 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ZIMOX 250 mg + 25 mg FARAN LABORATORIES S.A.

461. N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) **

Cod restricție 1257: Boala Parkinson în care tulburările funcției motorii nu sunt suficient controlate cu administrări frecvente ale formulelor convenționale de levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) CAPS. ELIB. MODIF. 100 mg + 25 mg
MADOPAR HBS 100 mg + 25 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) COMPR. 200 mg + 50 mg
MADOPAR 250 200 mg + 50 mg ROCHE ROMÂNIA SRL
MADOPAR® 250 200 mg + 50 mg TERAPIA SA
N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) COMPR. 250 mg/25 mg
ISICOM 250 mg/25 mg 250 mg/25 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N04BA02 COMBINAȚII (LEVODOPUM + BENSERAZIDUM) COMPR. 250 mg + 25 mg
CARBIDOPA/LEVODOPA TEVA 25/250 250 mg + 25 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
CREDANIL 25/250 250 mg + 25 mg REMEDICA LTD.
NAKOM 250 mg + 25 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ZIMOX 250 mg + 25 mg FARAN LABORATORIES S.A.

462. N04BA03 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM + ENTACAPONUM)***

Cod restricție 2059: Boala Parkinson la pacienți tratați cu combinații de inhibitor de decarboxylase-levodopa, care prezintă tulburări ale funcțiilor motorii induse la sfârșitul perioadei de acțiune a unei doze

Cod restricție 2060: Boala Parkinson la pacienți stabiliți sub tratamentul cu inhibitor de decarboxylase-levodopa în asociere cu entacapone

N04BA03 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM + ENTACAPONUM) COMPR. FILM. 100 mg/25 mg/200 mg

STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg 100 mg/25 mg/200 mg ORION CORPORATION

N04BA03 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM + ENTACAPONUM) COMPR. FILM. 150 mg/37.5 mg/200 mg

STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg 150 mg/37.5 mg/200 mg ORION CORPORATION

N04BA03 COMBINAȚII (LEVODOPUM + CARBIDOPUM + ENTACAPONUM) COMPR. FILM. 50 mg/12.5 mg/200 mg

STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg 50 mg/12.5 mg/200 mg ORION CORPORATION

463. N04BB01 AMANTADINUM **

N04BB01 AMANTADINUM CAPS. 100 mg

VIREGYT® - K 100 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

464. N04BC01 BROMOCRIPTINUM

N04BC01 BROMOCRIPTINUM DRAJ. 2.5 mg

BROCRIPITIN 2.5 mg BIOFARM SA

Prescriere limitată: Boala Parkinson

465. N04BC04 ROPINIROLUM **

N04BC04 ROPINIROLUM COMPR. FILM.

REQUIP 0,25 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A

REQUIP 1 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A

REQUIP 2 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A

REQUIP 5 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC T/A

466. N04BC05 PRAMIPEXOLUM **

La acest medicament au fost raportate episoade de instalare bruscă a somnului fără avertizare în timpul activității.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0.18 mg

MIRAPEXIN 0,18 mg 0.18 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

N04BC05 PRAMIPEXOLUM COMPR. 0.7 mg

MIRAPEXIN 0,7 mg 0.7 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

467. N04BC09 ROTIGOTINUM ***

Prescriere limitată: Monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient.

Tratament în asociere cu levodopa în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip on-off).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 2 mg/24h

NEUPRO 2 mg/24h 2 mg/24h SCHWARZ PHARMA LTD

N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 4 mg/24h

NEUPRO 4 mg/24h 4 mg/24h SCHWARZ PHARMA LTD

N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 6 mg/24h

NEUPRO 6 mg/24h 6 mg/24h SCHWARZ PHARMA LTD

N04BC09 ROTIGOTINUM PLASTURE TRANSDERMIC 8 mg/24h

NEUPRO 8 mg/24h 8 mg/24h SCHWARZ PHARMA LTD

468. N04BD01 SELEGILINUM

Prescriere limitată: Stadiu tardiv al bolii Parkinson ca tratament complementar la pacienții tratați cu levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BD01 SELEGILINUM COMPR. 5 mg

ALS-SELEGILINA 5 mg 5 mg ALSIFCOM INTERMED SRL

JUMEX 5 mg 5 mg CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

SELEGOS 5 mg MEDOCHEMIE LTD.

469. N04BD02 RASAGILINUM ***

Prescriere limitată: Tratamentul bolii Parkinson idiopatică (BP) ca monoterapie (fără levodopa).

Tratament adjuvant (în asociere cu levodopa) la pacienții cu fluctuații de sfârșit de doză.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N04BD02 RASAGILINUM COMPR. 1 mg

AZILECT 1 mg 1 mg TEVA PHARMA GMBH

470. N04BX02 ENTACAPONUM ***

N04BX02 ENTACAPONUM COMPR. FILM. 200 mg

COMTAN 200 mg 200 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

Cod restricție 2067: Boala Parkinson la pacienți tratați cu combinații de inhibitor de decarboxylase-levodopa, care prezintă tulburări ale funcțiilor motorii induse la sfârșitul perioadei de acțiune a unei doze

471. N05AH02 CLOZAPINUM **

Prescriere limitată: Tulburări psihotice apărute în cursul bolii Parkinson în situația în care terapia standard a eșuat.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N05AH02 CLOZAPINUM COMPR. 100 mg

LEPONEX® 100 mg 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

N05AH02 CLOZAPINUM COMPR. 25 mg

LEPONEX® 25 mg 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

(11) SUBLISTA C1-G13 MIAȘTENIA GRAVIS.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

472. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg

N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA

PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA

PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

473. L01BA01 METHOTREXATUM (4)

L01BA01 METHOTREXATUM

474. L04AX01 AZATHIOPRINUM

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg

IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

475. N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM

N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM SOL. INJ. 0.5 mg/ml

MIOSTIN 0,5 mg/ml 0.5 mg/ml ZENTIVA S.A.

N07AA01 NEOSTIGMINI BROMIDUM COMPR. 15 mg

NEOSTIGMINA LPH 15 mg 15 mg LABORMED PHARMA SA

476. N07AA02 PYRIDOSTIGMINI BROMIDUM

N07AA02 PYRIDOSTIGMINI BROMIDUM DRAJ. 60 mg

MESTINON 60 mg 60 mg ICN POLFA RZESZÓW S.A.

(12) SUBLISTA C1-G14 SCLEROZA MULTIPLĂ.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

477. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 125 mg

LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 125 mg/2 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg

MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 20 mg

LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 250 mg/4 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg

MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg
LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 40 mg/1 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg
MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg
LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 mg/7.8 ml
SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

478. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg
N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA
PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA
PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

479. _

480. L01DB07 MITOXANTRONUM *** Protocol: L001G

L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml
MITOXANTRONE TEVA 2 mg/ml 2 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS SRL
L01DB07 MITOXANTRONUM SOL. PERF. 20 mg/10 ml
NOVANTRONE 20 mg/10 ml WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. INJ. 2 mg/ml
ONKOTRONE 2 mg/ml BAXTER ONCOLOGY GMBH

481. L04AX01 AZATHIOPRINUM

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

(13) SUBLISTA C1-G15 BOLI PSIHICE (SCHIZOFRENIE, TULBURĂRI SCHIZOTIPALE ȘI DELIRANTE, TULBURĂRI AFECTIVE MAJORE, TULBURĂRI PSIHOTICE ACUTE ȘI BOLI PSIHICE COPII, AUTISM).

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

482. N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate letală, în special la copii. Se înregistrează din ce în ce mai multe dovezi cu privire la teratogenitatea legată de doză.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI MINICOMPR. ELIB. PREL. 1000 mg
ORFIRIL LONG 1000 mg 1000 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
ORFIRIL LONG 150 mg 150 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 150 mg
CONVULEX® 150 mg 150 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 150 mg
ORFIRIL 150 150 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. 200 mg
PETILIN 200 mg REMEDICA LTD.
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 200 mg
DEPAKINE 200 mg 200 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. ELIB. PREL. 300 mg
ORFIRIL LONG 300 mg 300 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 300 mg
CONVULEX® 300 mg 300 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 300 mg
ORFIRIL 300 300 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 300 mg/5 ml
ORFIRIL SIROP 300 mg/5 ml DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI LIOF. + SOLV. PT. SOL. 400 mg/4 ml
DEPAKINE® 400 mg/4 ml LIOFILIZAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ i.v. 400 mg/4 ml
SANOFI-AVENTIS FRANCE

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI CAPS. MOI GASTROREZ. 500 mg

CONVULEX® 500 mg 500 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI MINICOMPR. ELIB. PREL. 500 mg

ORFIRIL LONG 500 mg 500 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 50 mg/ml

CONVULEX® 50 mg/ml GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI SIROP 57.64 mg/ml

DEPAKINE 57.64 mg/ml SANOFI-AVENTIS FRANCE

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. GASTROREZ. 600 mg

ORFIRIL 600 600 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ. 300 mg

DEPAKINE CHRONO 300 mg 300 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

N03AG01 ACIDUM VALPROICUM + SĂRURI COMPR. FILM. ELIB. PREL. DIVIZ. 500 mg

DEPAKINE® CHRONO 500 mg 500 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

483. N03AX09 LAMOTRIGINUM ** Protocol: N012F

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 100 mg

EPIMIL 100 mg 100 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.

EPIZOL 100 mg 100 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

LAMICTAL 100 mg 100 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

LAMOLEP 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER LTD.

LAMOTIRAN 100 mg 100 mg RANBAXY UK LTD.

LAMOTRIX 100 mg 100 mg MEDOCHEMIE LTD.

PLEXXO® 100 mg 100 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 100 mg

LAMOTRIGIN STADA 100 mg 100 mg STADA ARZNEIMITTEL AG

LAMOTRIN 100 mg 100 mg ACTAVIS GROUP HF.

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 200 mg

LAMOTIRAN 200 mg 200 mg RANBAXY UK LTD.

LAMOTRIX 200 mg 200 mg MEDOCHEMIE LTD.

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 25 mg

EPIMIL 25 mg 25 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.

EPIZOL 25 mg 25 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

LAMICTAL 25 mg 25 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

LAMOLEP 25 mg 25 mg GEDEON RICHTER LTD.

LAMOTIRAN 25 mg 25 mg RANBAXY UK LTD.

LAMOTRIX 25 mg 25 mg MEDOCHEMIE LTD.

PLEXXO® 25 mg 25 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 25 mg

LAMOTRIGIN STADA 25 mg 25 mg STADA ARZNEIMITTEL AG

LAMOTRIN 25 mg 25 mg ACTAVIS GROUP HF.

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 25 mg

LAMICTAL 25 mg 25 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 2 mg

LAMICTAL® 2 mg 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. 50 mg

EPIMIL 50 mg 50 mg IVAX PHARMCEUTICALS S.R.O.

EPIZOL 50 mg 50 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

LAMICTAL 50 mg 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

LAMOLEP 50 mg 50 mg GEDEON RICHTER LTD.

LAMOTIRAN 50 mg 50 mg RANBAXY UK LTD.

LAMOTRIX 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.

PLEXXO® 50 mg 50 mg DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP. 50 mg

LAMOTRIGIN STADA 50 mg 50 mg STADA ARZNEIMITTEL AG
LAMOTRIN 50 mg 50 mg ACTAVIS GROUP HF.
N03AX09 LAMOTRIGINUM COMPR. DISP./MAST. 5 mg
LAMICTAL 5 mg 5 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

484. N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM

N04AA01 TRIHEXYPHENIDYLUM COMPR. 2 mg
ROMPARKIN® 2 mg 2 mg TERAPIA SA

485. N05AD01 HALOPERIDOLUM

N05AD01 HALOPERIDOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
HALOPERIDOL DECANOAT 50 mg/ml GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01 HALOPERIDOLUM COMPR. 5 mg
HALDOL 5 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AD01 HALOPERIDOLUM SOL. INJ. 5 mg/ml
HALOPERIDOL 5 mg/ml 5 mg/ml GEDEON RICHTER LTD.
N05AD01 HALOPERIDOLUM PIC. ORALE-SOL. 2 mg/ml
HALOPERIDOL 2 mg/ml 2 mg/ml GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N05AD01 HALOPERIDOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 2 mg/ml
HALOPERIDOL 2 mg/ml TERAPIA SA

486. N05AE03 SERTINDOL ** Protocol: N017F

N05AE03 SERTINDOL COMPR. FILM. 12 mg
SERDOLECT 12 mg 12 mg H. LUNDBECK A/S
N05AE03 SERTINDOL COMPR. FILM. 16 mg
SERDOLECT 16 mg 16 mg H. LUNDBECK A/S
N05AE03 SERTINDOL COMPR. FILM. 20 mg
SERDOLECT 20 mg 20 mg H. LUNDBECK A/S
N05AE03 SERTINDOL COMPR. FILM. 4 mg
SERDOLECT 4 mg 4 mg H. LUNDBECK A/S

487. N05AE04 ZIPRASIDONUM ** Protocol: N018F

N05AE04 ZIPRASIDONUM LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV. 20 mg/ml
ZELDOX® 20 mg/ml 20 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
N05AE04 ZIPRASIDONUM CAPS. 40 mg
ZELDOX® 40 mg 40 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
N05AE04 ZIPRASIDONUM CAPS. 60 mg
ZELDOX® 60 mg 60 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
N05AE04 ZIPRASIDONUM CAPS. 80 mg
ZELDOX® 80 mg 80 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

488. N05AF01 FLUPENTIXOLUM ** Protocol: N015F

N05AF01 FLUPENTIXOLUM SOL. INJ. 20 mg/ml
FLUANXOL DEPOT 20 mg/ml H. LUNDBECK A/S

489. N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM ** Protocol: N019F

N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM COMPR. FILM. 10 mg
CLOPIXOL® 10 mg 10 mg H. LUNDBECK A/S
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM SOL. INJ. 200 mg/ml
CLOPIXOL® DEPOT 200 mg/ml H. LUNDBECK A/S
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM COMPR. FILM. 25 mg
CLOPIXOL® 25 mg 25 mg H. LUNDBECK A/S
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
CLOPIXOL ACUPHASE® 50 mg/ml H. LUNDBECK A/S
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOLUM PIC. ORALE-SOL. 20 mg/ml
CLOPIXOL 20 mg/ml 20 mg/ml H. LUNDBECK A/S

490. N05AH02 CLOZAPINUM ** Protocol: N016F

N05AH02 CLOZAPINUM COMPR. 100 mg
LEPONEX® 100 mg 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
N05AH02 CLOZAPINUM COMPR. 25 mg
LEPONEX® 25 mg 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

491. N05AH03 OLANZAPINUM ** Protocol: N003F

N05AH03 OLANZAPINUM COMPR. FILM. 10 mg
ZYPREXA 10 mg 10 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N05AH03 OLANZAPINUM PULB. PT. SOL. INJ. 10 mg
ZYPREXA 10 mg 10 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N05AH03 OLANZAPINUM COMPR. ORODISPERSABILE 15 mg
ZYPREXA VELOTAB 15 mg 15 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N05AH03 OLANZAPINUM COMPR. ORODISPERSABILE 20 mg
ZYPREXA VELOTAB 20 mg 20 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N05AH03 OLANZAPINUM COMPR. FILM. 5 mg
ZYPREXA 5 mg 5 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

492. N05AH04 QUETIAPINUM ** Protocol: N005F
N05AH04 QUETIAPINUM COMPR. FILM. 100 mg
SEROQUEL 100 mg 100 mg ASTRAZENECA UK LTD.
N05AH04 QUETIAPINUM COMPR. FILM. 200 mg
SEROQUEL 200 mg 200 mg ASTRAZENECA UK LTD.
N05AH04 QUETIAPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
SEROQUEL XR 200 mg 200 mg ASTRAZENECA UK LTD.
N05AH04 QUETIAPINUM COMPR. FILM. 300 mg
SEROQUEL® 300 mg 300 mg ASTRAZENECA UK LTD.
N05AH04 QUETIAPINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 300 mg
SEROQUEL XR 300 mg 300 mg ASTRAZENECA UK LTD.

493. N05AL01 SULPIRIDUM
N05AL01 SULPIRIDUM COMPR. 200 mg
EGLONYL® 200 mg 200 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE
N05AL01 SULPIRIDUM CAPS. 50 mg
EGLONYL® 50 mg 50 mg SANOFI-SYNTHELABO FRANCE
N05AL01 SULPIRIDUM SOL. INJ. 50 mg/ml
EGLONYL 100 mg/2 ml 50 mg/ml SANOFI-AVENTIS FRANCE

494. N05AL05 AMISULPRIDUM ** Protocol: N006F
N05AL05 AMISULPRIDUM COMPR. DIVIZ. 200 mg
SOLIAN 200 mg 200 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE
N05AL05 AMISULPRIDUM COMPR. FILM. 400 mg
SOLIAN® 400 mg 400 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

495. N05AX08 RISPERIDONUM ** Protocol: N004F
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 1 mg
RISSET 1 mg 1 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 1 mg
RILEPTID 1 mg 1 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
RISPEN 1 1 mg ZENTIVA AS
RISPERIDONA 1 mg 1 mg ARENA GROUP S.A.
RISPERIDONE TEVA 1 mg 1 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.
RISPOLEPT® 1 mg 1 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TORENDON 1 mg 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. ORODISPERSABILE 1 mg
RISPOLEPT QUICKLET 1 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TORENDON Q-TAB 1 mg 1 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM SOL. ORALĂ 1 mg/ml
RISPOLEPT 1 mg/ml JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 2 mg
RISPEN 2 2 mg ZENTIVA AS
RISSET 2 mg 2 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
N05AX08 RISPERIDONUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
RISPOLEPT CONSTA® 25 mg 25 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 2 mg
RILEPTID 2 mg 2 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
RISON 2 mg 2 mg ACTAVIS GROUP HF.

RISPERIDONA 2 mg 2 mg ARENA GROUP S.A.
RISPERIDONE TEVA 2 mg 2 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
RISPOLEPT® 2 mg 2 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TORENDON 2 mg 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. ORODISPERSABILE 2 mg
RISPOLEPT QUICKLET 2 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TORENDON Q-TAB 2 mg 2 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 37.5 mg
RISPOLEPT CONSTA® 37,5 mg 37.5 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 3 mg
RILEPTID 3 mg 3 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
RISON 3 mg 3 mg ACTAVIS GROUP HF.
RISPEN 3 3 mg ZENTIVA AS
RISPERIDONA 3 mg 3 mg ARENA GROUP S.A.
RISPERIDONE TEVA 3 mg 3 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
RISPOLEPT® 3 mg 3 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
RISSET 3 mg 3 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
TORENDON 3 mg 3 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 4 mg
RISPEN 4 4 mg ZENTIVA AS
N05AX08 RISPERIDONUM COMPR. FILM. 4 mg
RILEPTID 4 mg 4 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
RISON 4 mg 4 mg ACTAVIS GROUP HF.
RISPERIDONA 4 mg 4 mg ARENA GROUP S.A.
RISPERIDONE TEVA 4 mg 4 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
RISPOLEPT® 4 mg 4 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
RISSET 4 mg 4 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
TORENDON 4 mg 4 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
N05AX08 RISPERIDONUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg
RISPOLEPT CONSTA® 50 mg 50 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
496. N05AX12 ARIPIPRAZOLUM ** Protocol: N007F
N05AX12 ARIPIPRAZOLUM COMPR. 10 mg
ABILIFY 10 mg 10 mg OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD.
N05AX12 ARIPIPRAZOLUM COMPR. 15 mg
ABILIFY 15 mg 15 mg OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD.
497. _
498. N06AB04 CITALOPRAMUM ** Protocol: N008F
N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 10 mg
CITALORAN 10 mg 10 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 10 mg 10 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 20 mg
CITALORAN 20 mg 20 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 20 mg 20 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
N06AB04 CITALOPRAMUM COMPR. FILM. 40 mg
CITALORAN 40 mg 40 mg RANBAXY UK LIMITED
LINISAN 40 mg 40 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
499. N06AB10 ESCITALOPRAMUM ** Protocol: N009F
N06AB10 ESCITALOPRAMUM COMPR. FILM. 10 mg
CIPRALEX 10 mg 10 mg H. LUNDBECK A/S
N06AB10 ESCITALOPRAMUM COMPR. FILM. 5 mg
CIPRALEX 5 mg 5 mg H. LUNDBECK A/S
500. N06AX05 TRAZODONUM ** Protocol: N010F
N06AX05 TRAZODONUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg
TRITTICO AC 150 mg 150 mg ANGELINI FRANCESCO SPA
501. N06AX14 TIANEPTINUM ** Protocol: N011F
N06AX14 TIANEPTINUM DRAJ. 12.5 mg

COAXIL® 12.5 mg LES LAB. SERVIER IND.

502. N06AX16 VENLAFAXINUM ** Protocol: N013F

N06AX16 VENLAFAXINUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
EFFECTIN ER 150 mg 150 mg WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
VELAXIN 150 mg 150 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
N06AX16 VENLAFAXINUM COMPR. 37.5 mg
VELAXIN 37,5 mg 37.5 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
VENLAFAXINA LPH 37,5 mg 37.5 mg LABORMED PHARMA SA
N06AX16 VENLAFAXINUM CAPS. ELIB. PREL. 75 mg
EFFECTIN ER 75 mg 75 mg WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
VELAXIN 75 mg 75 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
N06AX16 VENLAFAXINUM COMPR. 75 mg
VELAXIN 75 mg 75 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
VENLAFAXINA LPH 75 mg 75 mg LABORMED PHARMA SA

503. N06AX17 MILNACIPRANUM ** Protocol: N002F

N06AX17 MILNACIPRANUM CAPS. 25 mg
IXEL 25 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT
N06AX17 MILNACIPRANUM CAPS. 50 mg
IXEL 50 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT

504. N06AX21 DULOXETINUM ** Protocol: N014F

N06AX21 DULOXETINUM CAPS. GASTROREZ. 30 mg
CYMBALTA 30 mg 30 mg ELI LILLY NEDERLAND BV
N06AX21 DULOXETINUM CAPS. GASTROREZ. 60 mg
CYMBALTA 60 mg 60 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

(14) SUBLISTA C1-G16 DEMENTE (DEGENERATIVE, VASCULARE, MIXTE).

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

505. N06DA02 DONEPEZILUM *** Protocol: N020G

N06DA02 DONEPEZILUM COMPR. FILM. 10 mg
ARICEPT® 10 mg 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
N06DA02 DONEPEZILUM COMPR. ORODISPERSABILE 10 mg
ARICEPT EVES 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
N06DA02 DONEPEZILUM COMPR. FILM. 5 mg
ARICEPT® 5 mg 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
N06DA02 DONEPEZILUM COMPR. ORODISPERSABILE 5 mg
ARICEPT EVES 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

506. N06DA03 RIVASTIGMINUM *** Protocol: N021G

N06DA03 RIVASTIGMINUM CAPS. 1.5 mg
EXELON 1.5 mg 1.5 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
N06DA03 RIVASTIGMINUM CAPS. 3 mg
EXELON 3 mg 3 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
N06DA03 RIVASTIGMINUM CAPS. 4.5 mg
EXELON 4.5 mg 4.5 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
N06DA03 RIVASTIGMINUM PLASTURE TRANSDERMIC 4.6 mg/24h
EXELON 4.6 mg/24h 4.6 mg/24h NOVARTIS EUROPHARM LTD.
N06DA03 RIVASTIGMINUM CAPS. 6 mg
EXELON 6 mg 6 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
N06DA03 RIVASTIGMINUM PLASTURE TRANSDERMIC 9.5 mg/24h
EXELON 9.5 mg/24h 9.5 mg/24h NOVARTIS EUROPHARM LTD.

507. N06DA04 GALANTAMINUM *** Protocol: N022G

N06DA04 GALANTAMINUM COMPR. FILM. 12 mg
REMINYL® 12 mg 12 mg JANSSEN-PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM CAPS. ELIB. PREL. 16 mg
REMINYL 16 mg 16 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM CAPS. ELIB. PREL. 24 mg
REMINYL 24 mg 24 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM COMPR. FILM. 4 mg

REMINYL® 4 mg 4 mg JANSSEN-PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM SOL. ORALĂ 4 mg/ml
REMINYL® 4 mg/ml 4 mg/ml JANSSEN-PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM CAPS. ELIB. PREL. 8 mg
REMINYL 8 mg 8 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
N06DA04 GALANTAMINUM COMPR. FILM. 8 mg
REMINYL® 8 mg 8 mg JANSSEN-PHARMACEUTICA NV

508. N06DX01 MEMANTINUM *** Protocol: N001F

N06DX01 MEMANTINUM COMPR. FILM. 10 mg
EBIXA® 10 mg 10 mg H. LUNDBECK A/S
N06DX01 MEMANTINUM PIC. ORALE, SOL. 10 mg/g
EBIXA® 10 mg/g 10 mg/g H. LUNDBECK A/S

(15) SUBLISTA C1-G17 COLAGENOZE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE, POLI/DERMATOMIOZITĂ, VASCULITE SISTEMICE). Protocol: L045M
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

509. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM (5)

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg
MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg
MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg
MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

510. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM *

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
ENDOXAN® 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V. 200 mg
ENDOXAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
ENDOXAN® 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg
ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

511. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

512. P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM

P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM COMPR. FILM. 200 mg
PLAQUENIL® 200 mg SANOFI-SYNTHELABO LTD.

(16) SUBLISTA C1-G18 POLIARTRITA REUMATOIDA, ARTROPATIA PSORIAZICA, ȘI ARTRITA JUVENILA.
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

513. A07EC01 SULFASALAZINUM

A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. 500 mg
SALAZIDIN 500 mg AC HELCOR SRL
A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 500 mg
SULFASALAZIN EN 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

514. H02AB01 BETAMETHASONUM

H02AB01 BETAMETHASONUM SUSP. INJ. I.M. 7 mg/ml
DIPROPHOS® 7 mg/ml SCHERING PLOUGH EUROPE

515. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM (5)

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg
MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg
MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg
MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

516. L01BA01 METHOTREXATUM (4)

L01BA01 METHOTREXATUM

517. L04AA01 CICLOSPORINUM *

Prescriere limitată: Terapie de menținere ulterioară inițierii și stabilizării tratamentului cu ciclosporină, la pacienții cu poliartrită reumatoidă severă pentru care agenții antireumatici clasici cu acțiune lentă (inclusiv methotrexat) sunt ineficienți sau inadecvați.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg

CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG

EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg

CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG

EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

518. L04AA13 LEFLUNOMIDUM **

Cod restricție 2643: Tratamentul inițial al poliartritei reumatoide active severe în condițiile în care alte medicamente remisive standard (inclusiv methotrexat) sunt ineficiente și/sau

Cod restricție 2681: Tratamentul inițial al poliartritei reumatoide active severe în condițiile în care alte medicamente remisive standard (inclusiv methotrexat) sunt ineficiente și/sau

Leflunomide este un medicament care nu trebuie administrat la gravide. Sarcina trebuie evitată timp de doi ani după întreruperea tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA13 LEFLUNOMIDUM COMPR. FILM. 100 mg

ARAVA 100 mg 100 mg SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

L04AA13 LEFLUNOMIDUM COMPR. FILM. 10 mg

ARAVA 10 mg 10 mg SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

L04AA13 LEFLUNOMIDUM COMPR. FILM. 20 mg

ARAVA 20 mg 20 mg SANOFI- AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

519. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg

IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

520. M01AB05 DICLOFENACUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg

DICLOTARD® 100 mg 100 mg TERAPIA SA

REFEN® RETARD 100 mg HEMOFARM S.R.L.

VOLTAREN® RETARD 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 100 mg

CLAFEN 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

DICLOFENAC 100 mg 100 mg SINTOFARM SA

DICLOFENAC SODIC 100 mg 100 mg MAGISTRA C&C

DICLOGESIC 100 SUPOZITOARE 100 mg DAR AL DAWA PHARMA SRL

EPIFENAC 100 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

VOLTAREN® 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 120 mg

TRATUL 120 120 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg

DICLOREUM 150 mg 150 mg ALFA WASSERMANN SPA

M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 25 mg

RHEUMAVEK 25 mg FARAN LABORATORIES S.A.

VOLTAREN® 25 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. GASTROREZ. 25 mg
EPIFENAC 25 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 25 mg
DICLOFENAC 25 mg 25 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 25 mg/ml
RHEUMAVEK 25 mg/ml FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN® 25 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 30 mg/ml
TRATUL® 30 mg/ml GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. GASTROREZ. 50 mg
TRATUL 50 50 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 50 mg
CLAFEN 50 mg 50 mg ANTIBIOTICE SA
DICLOFENAC 50 mg 50 mg TERAPIA SA
VOLTAREN® 50 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. 50 mg
VOLTAREN RAPID® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 50 mg
DICLOFENAC 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 50 mg
VOLTAREN® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 60 mg
TRATUL 60 60 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. ELIB. MODIF. 75 mg
DICLAC® 75 ID 75 mg HEXAL AG
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg
DICLAC 75 mg HEXAL AG
VURDON 75 mg HELP S.A. PHARMACEUTICALS
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg/3 ml
ALMIRAL 75 mg/3 ml MEDOCHEMIE LTD.
DICLOFENAC 75 mg 75 mg/3 ml TERAPIA SA
DICLOFENAC AL I.M. 75 mg/3 ml ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

521. P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM
P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINUM COMPR. FILM. 200 mg
PLAQUENIL® 200 mg SANOFI-SYNTHELABO LTD.

(17) SUBLISTA C1-G19 SPONDILITA ANKILOZANTA.
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

522. A07EC01 SULFASALAZINUM
A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. 500 mg
SALAZIDIN 500 mg AC HELCOR SRL
A07EC01 SULFASALAZINUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 500 mg
SULFASALAZIN EN 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

523. H02AB01 BETAMETHASONUM
H02AB01 BETAMETHASONUM SUSP. INJ. I.M. 7 mg/ml
DIPROPHOS® 7 mg/ml SCHERING PLOUGH EUROPE

524. M01AB05 DICLOFENACUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
DICLOTARD® 100 mg 100 mg TERAPIA SA
REFEN® RETARD 100 mg HEMOFARM S.R.L.
VOLTAREN® RETARD 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 100 mg
CLAFEN 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
DICLOFENAC 100 mg 100 mg SINTOFARM SA

DICLOFENAC SODIC 100 mg 100 mg MAGISTRA C&C
DICLOGESIC 100 SUPOZITOARE 100 mg DAR AL DAWA PHARMA SRL
EPIFENAC 100 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
VOLTAREN® 100 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 120 mg
TRATUL 120 120 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. ELIB. PREL. 150 mg
DICLOREUM 150 mg 150 mg ALFA WASSERMANN SPA
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 25 mg
RHEUMAVEK 25 mg FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN® 25 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. GASTROREZ. 25 mg
EPIFENAC 25 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 25 mg
DICLOFENAC 25 mg 25 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 25 mg/ml
RHEUMAVEK 25 mg/ml FARAN LABORATORIES S.A.
VOLTAREN® 25 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 30 mg/ml
TRATUL® 30 mg/ml GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM CAPS. GASTROREZ. 50 mg
TRATUL 50 50 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 50 mg
CLAFEN 50 mg 50 mg ANTIBIOTICE SA
DICLOFENAC 50 mg 50 mg AC HELCOR PHARMA SRL
VOLTAREN® 50 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. 50 mg
VOLTAREN RAPID® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM DRAJ. GASTROREZ. 50 mg
DICLOFENAC 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 50 mg
VOLTAREN® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM SUPOZ. 60 mg
TRATUL 60 60 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH
M01AB05 DICLOFENACUM COMPR. ELIB. MODIF. 75 mg
DICLAC® 75 ID 75 mg HEXAL AG
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg
DICLAC 75 mg HEXAL AG
VURDON 75 mg HELP S.A. PHARMACEUTICALS
M01AB05 DICLOFENACUM SOL. INJ. 75 mg/3 ml
ALMIRAL 75 mg/3 ml MEDOCHEMIE LTD.
DICLOFENAC 75 mg 75 mg/3 ml TERAPIA SA
DICLOFENAC AL I.M. 75 mg/3 ml ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

(18) SUBLISTA C1-G22 BOLI ENDOCRINE (GUȘA ENDEMICĂ, INSUFICIENȚA SUPRARENALĂ CRONICĂ, DIABETUL INSIPID, MIXEDEMUL ADULTULUI, TUMORI HIPOFIZARE CU EXPANSIUNE SUPRASELARĂ ȘI TUMORI NEUROENDOCRINE).

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

525. G02CB03 CABERGOLINUM ** Protocol: G001C

G02CB03 CABERGOLINUM COMPR. 0.5 mg

DOSTINEX 0.5 mg PFIZER EUROPE MA EEG

G02CB03 CABERGOLINUM COMPR. 0.5 mg

DOSTINEX 0.5 mg PFIZER EUROPE MA EEG

Prescriere limitată: Prevenirea apariției lactației în lăuzie din motive medicale

Cod restricție 2659: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală

Cod restricție 2660: Hiperprolactinemia patologică pentru care a fost utilizat tratament chirurgical dar cu rezultate incomplete

526. H01AX01 PEGVISOMANTUM **** Protocol: H012E

H01AX01 PEGVISOMANTUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 10 mg
SOMAVERT 10 mg 10 mg PFIZER LTD.
H01AX01 PEGVISOMANTUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 20 mg
SOMAVERT 20 mg 20 mg PFIZER LTD.

527. H01BA02 DESMOPRESSINUM

H01BA02 DESMOPRESSINUM COMPR. 0.2 mg
MINIRIN 0,2 mg 0.2 mg FERRING AB
Cod restricție 1678: Diabet insipid.
H01BA02 DESMOPRESSINUM
MINIRIN 0,2 mg 0.2 mg FERRING AB

528. H01CB02 OCTREOTIDUM **** Protocol: H008E

H01CB02 OCTREOTIDUM COMPR. 100 mg
SANDOSTATIN® 0.1 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV.PT.SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 10 mg
SANDOSTATIN LAR 10 mg 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 20 mg
SANDOSTATIN LAR 20 mg 20 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV.PT.SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 30 mg
SANDOSTATIN LAR 30 mg 30 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

529. H01CB03 LANREOTIDUM **** Protocol: H005E;H006C

H01CB03 LANREOTIDUM LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV. 30 mg
SOMATULINE® PR 30 mg 30 mg BEAUFOUR IPSEN PHARMA

530. H02AA02 FLUDROCORTISONUM

H02AA02 FLUDROCORTISONUM COMPR. 0.1 mg
ASTONIN H 0.1 mg MERCK KGAA

531. H02AB06 PREDNISOLONUM

H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 250 mg
SOLU-DECORTIN H 250 250 mg MERCK KGAA
H02AB06 PREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg
SOLU-DECORTIN H 50 50 mg MERCK KGAA

532. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg
N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA
PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA
PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

533. H02AB09 HYDROCORTISONUM

H02AB09 HYDROCORTISONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 mg
HYDROCORTISONE 100 mg 100 mg HEMOFARM S.R.L.
HYDROCORTISONE SUCCINAT SODIC 100 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
H02AB09 HYDROCORTISONUM SOL. INJ. I.V. 25 mg/5 ml
HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT 25 mg/5 ml ZENTIVA S.A.
H02AB09 HYDROCORTISONUM LIOF. PT. SOL. INJ. + SOLV. 500 mg
HYDROCORTISONE 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.

534. H03AA01 LEVOTHYROXINUM

H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 100 µg
EUTHYROX® 100 100 µg MERCK KGAA
L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE 100 µg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 200 µg
EUTHYROX® 200 200 µg MERCK KGAA
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 25 µg
EUTHYROX® 25 25 µg MERCK KGAA
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 50 µg
EUTHYROX® 50 50 µg MERCK KGAA

L-THYROXIN 50 50 µg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

535. H03CA01 KALII IODIDUM

H03CA01 KALII IODIDUM COMPR. 100 µg

JODID 100 100 µg MERCK KGAA

H03CA01 KALII IODIDUM COMPR. 200 µg

JODID 200 200 µg MERCK KGAA

536. G02CB01 BROMOCRIPTINUM

G02CB01 BROMOCRIPTINUM DRAJ. 2.5 mg

BROCRIPITIN 2.5 mg BIOFARM SA

Prescriere limitată: Hiperprolactinemia patologică pentru care nu este indicată intervenția chirurgicală

Prescriere limitată: Hiperprolactinemia patologică pentru care tratamentul chirurgical utilizat a dus la rezultate incomplete;

(19) SUBLISTA C1-G23 BOALA WILSON.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

537. M01CC01 PENICILLAMINUM **(4)

M01CC01 PENICILLAMINUM

(20) SUBLISTA C1-G25 BOALA CRONICĂ DE RINICHI. FAZA PREDIALIZĂ.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

538. A11CC07 PARICALCITOLUM ** Protocol: A005E

A11CC07 PARICALCITOLUM SOL. INJ. 5 µg/ml

ZEMPLAR 5 µg/ml ABBOTT LABORATORIES S.A.

539. B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ ** Protocol: A010N

B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ SOL. INJ./PERF. 20 mg/ml

VENOFER® 20 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

540. B03XA01 EPOETINUM ALFA ** Protocol: B010N

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 10000 ui/ml

EPREX® 10000 UI 10000 ui/ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 1000 UI/0.5 ml

EPOKINE 1000 UI/0,5 ml 1000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.

EPREX® 1000 UI 1000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000UI

EPOPHAR 2000 U.I. 2000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000 ui/0.5 ml

EPOKINE 2000 UI/0,5 ml 2000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.

EPREX® 2000 UI 2000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000 UI/1 ml

EPOKINE 2000 UI/1 ml 2000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 3000 ui/0.3 ml

EPREX® 3000 UI 3000 ui/0.3 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 40 000UI

EPREX® 40 000 UI 40 000UI JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000UI

EPOPHAR 4000 U.I. 4000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000 ui/0.4 ml

EPOKINE 4000 UI/0,4 ml 4000 UI/0.4 ml RENAMED FARMA S.R.L.

EPREX® 4000 UI 4000 ui/0.4 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000 UI/1 ml

EPOKINE 4000 UI/1 ml 4000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.

541. B03XA01 EPOETINUM BETA ** Protocol: B009N

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 10000 UI 10000 UI/0,6 ml ROCHE REGISTRATION L

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 1000 UI 1000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 2000 UI 2000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 30000 UI/0,6 ml

NEORECORMON 30000 UI/0,6 ml 30000 UI/0,6 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 4000 UI 4000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 5000 UI 5000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ

NEORECORMON 500 UI 500 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION L

542. B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA ** Protocol: B011N

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 10 µg/0.4 ml

ARANESP 10 µg/0.4 ml 10 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 100 µg/0.5 ml

ARANESP 100 µg/0.5 ml 100 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 15 µg/0.375 ml

ARANESP 15 µg/0.375 ml 15 µg/0.375 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 150 µg/0.3 ml

ARANESP 150 µg/0.3 ml 150 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 20 µg/0.5 ml

ARANESP 20 µg/0.5 ml 20 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 30 µg/0.3 ml

ARANESP 30 µg/0.3 ml 30 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 300 µg/0.6 ml

ARANESP 300 µg/0.6 ml 300 µg/0.6 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 µg/0.4 ml

ARANESP 40 µg/0.4 ml 40 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 µg/0.5 ml

ARANESP 50 µg/0.5 ml 50 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 500 µg/ml

ARANESP 500 µg/ml 500 µg/ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 60 µg/0.3 ml

ARANESP 60 µg/0.3 ml 60 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 80 µg/0.4 ml

ARANESP 80 µg/0.4 ml 80 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV

543. _

544. C09CA04 IRBESARTANUM ** Protocol: C008N

C09CA04 IRBESARTANUM COMPR. FILM. 150 mg

APROVEL 150 mg 150 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB

C09CA04 IRBESARTANUM COMPR. FILM. 300 mg

APROVEL 300 mg 300 mg SANOFI PHARMA-BRISTOL MYERS SQUIBB

545. H02AB07 PREDNISONUM Protocol: H002N

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg

N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA

PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA

PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

546. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM Protocol: L027N

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg

ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

547. L04AA01 CICLOSPORINUM * Protocol: L028N

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

548. L04AX01 AZATHIOPRINUM * Protocol: L029N

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

549. V06DDN1 AMINOACIZI INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE ** Protocol: V004N

V06DDN1 AMINOACIZI INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE COMPR. FILM.

KETOSTERIL® FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH

(21) SUBLISTA C1-G26 GLAUCOM.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

550. S01EC03 DORZOLAMIDUM

S01EC03 DORZOLAMIDUM SOL. OFT. 20 mg/ml
TRUSOPT 20 mg/ml MERCK SHARP & DOHME S.R.L.

551. S01EC04 BRINZOLAMIDUM

S01EC04 BRINZOLAMIDUM PICĂTURI OFT.-SUSP. 10 mg/ml
AZOPT 10 mg/ml 10 mg/ml ALCON LABORATORIES LTD.

552. S01ED01 TIMOLOLUM

S01ED01 TIMOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.25%
TIMO-COMOD® 0.25% URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH&CO.KG
TIMOLOL 0,25% 0.25% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

S01ED01 TIMOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.5%

TIMO-COMOD® 0.5% URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH&CO.KG

TIMO-GAL® 0.5% TERAPIA SA

TIMOLOL 0,5% 0.5% E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

S01ED01 TIMOLOLUM GEL OFT. 1 mg/g

NYOLOL GEL 1 mg/g NOVARTIS PHARMA GMBH

S01ED01 TIMOLOLUM PIC. OFT.-SOL. 2.5 mg/ml

TIMOPTIC 2.5 mg/ml MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

S01ED01 TIMOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 2.5 mg/ml

ARUTIMOL 0,25% 2.5 mg/ml CHAUVIN ANKERPHARM GMBH

S01ED01 TIMOLOLUM PIC. OFT.-SOL. 5 mg/ml

TIMOPTIC 5 mg/ml MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

S01ED01 TIMOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 5 mg/ml

ARUTIMOL 0,5% 5 mg/ml CHAUVIN ANKERPHARM GMBH

S01ED01 TIMOLOLUM PIC. OFT., SOL. 2.5 mg/ml

TIMOLOL RPH 0,25% 2.5 mg/ml ROMPHARM COMPANY SRL

S01ED01 TIMOLOLUM PIC. OFT., SOL. 2.5 mg/ml

TIMABAK 2,5 mg/ml 2.5 mg/ml LABORATOIRES THEA

S01ED01 TIMOLOLUM PIC. OFT., SOL. 5 mg/ml

TIMABAK 5 mg/ml 5 mg/ml LABORATORIES THEA

TIMOLOL RPH 0,5% 5 mg/ml ROMPHARM COMPANY SRL

553. S01ED02 BETAXOLOLUM

S01ED02 BETAXOLOLUM PICĂTURI OFT.-SUSP. 0.25%

BETOPTIC-S 0.25% ALCON COUVREUR NV

S01ED02 BETAXOLOLUM PIC. OFT.-SOL. 5 mg/ml

BETAX 5 mg/ml ROMPHARM SRL

S01ED02 BETAXOLOLUM PIC.OFTALMICE, SOL. 5 mg/ml

BETOPTIC 5 mg/ml ALCON COUVREUR NV

S01ED02 BETAXOLOLUM PIC. OFT., SOL. 5 mg/ml

BETAXOLOL 5 mg/ml TERAPIA SA

554. S01ED05 CARTEOLOLUM

S01ED05 CARTEOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 20 mg/ml

CARTEOL 2% 20 mg/ml S.I.F.I. SPA

S01ED05 CARTEOLOLUM PIC. OFTALMICE CU ELIB. PREL. 20 mg/ml

FORTINOL EP 2% 20 mg/ml DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH

S01ED05 CARTEOLOLUM PICĂTURI OFT.-SOL. 2%

CARTEOL 2% 2% S.I.F.I. SPA

555. S01ED51 COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM)

S01ED51 COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM) PIC. OFT., SOL. 300 µg/ml + 5 mg/ml

GANFORT 300 µg/ml + 5 mg/ml ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND

556. S01ED51 COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM + TIMOLOLUM)

S01ED51 COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM + TIMOLOLUM) PIC. OFT.-SOL.

COSOPT FĂRĂ CONCENTRAȚIE MERCK SHARP & DOHME

557. S01ED51 COMBINAȚII (LATANOPROSTUM + TIMOLOLUM)

S01ED51 COMBINAȚII (LATANOPROSTUM + TIMOLOLUM) SOL. OFT.

XALCOM (R) FĂRĂ CONCENTRAȚIE PFIZER EUROPE MA EEI

558. S01EE01 LATANOPROSTUM

S01EE01 LATANOPROSTUM PICĂTURI OFT.-SOL. 5,00%

XALATAN® 0.005% PFIZER EUROPE MA EEIG

559. S01EE03 BIMATOPROSTUM

S01EE03 BIMATOPROSTUM PIC. OFT., SOL. 0,3 mg/ml

LUMIGAN 0,3 mg/ml 0,3 mg/ml ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND

560. —

561. S01EE04 TRAVOPROSTUM

S01EE04 TRAVOPROSTUM PICĂTURI OFT.SOL. 40 µg/ml

TRAVATAN 40 µg/ml 40 µg/ml ALCON LABORATORIES LTD.

(22) SUBLISTA C1-G27 PEMFIGUS.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

562. H02AB02 DEXAMETHASONUM

H02AB02 DEXAMETHASONUM SOL. INJ. 8 mg

DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE 8 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

H02AB02 DEXAMETHASONUM SOL. INJ. 8 mg/2 ml

DEXAMED 8 mg/2 ml MEDOCHEMIE LTD.

563. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR.

MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR.

MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR.

MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.

SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEI

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ.

LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ.

LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ.

LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ.

LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.

564. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg

N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA

PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA

PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

565. J04BA02 DAPSONUM (4)

J04BA02 DAPSONUM

566. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g

ENDOXAN® 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V. 200 mg

ENDOXAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg

ENDOXAN® 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg

ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

567. —

568. L04AA01 CICLOSPORINUM *

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg

CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG

EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg

CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG

EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

569. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg

IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

(23) SUBLISTA C1-G29 BOALA GAUCHER.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

570. A16AB02 IMIGLUCERASUM **** Protocol: A008E

A16AB02 IMIGLUCERASUM PULB. PT.CONC. PT.SOL. PERF. 200U

CEREZYME 200U 200U GENZYME EUROPE BV

A16AB02 IMIGLUCERASUM PULB. PT.CONC. PT.SOL. PERF. 400U

CEREZYME 400U 400U GENZYME EUROPE BV

571. A16AX06 MIGLUSTATUM ****

Prescriere limitată: Tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip I, ușoară până la moderată, numai la pacienții care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică

A16AX06 MIGLUSTATUM CAPS. 100 mg

ZAVESCA 100 mg ACTELION REGISTRATION LTD.

(24) SUBLISTA C1-G30 BOLI VENERICE (SIFILIS, GONOREE, INFECȚIA CU CHLAMIDIA).

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

572. J01AA02 DOXYCYCLINUM

J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg

DOXICICLINA 100 mg EUROPHARM SA

DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL
J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg
UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg
DOXICICLINA 100 mg ARENA GROUP SA
DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL
J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg
UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
J01AA02 DOXYCYCLINUM CAPS. 100 mg
DOXICICLINA 100 mg ARENA GROUP SA
DOXICICLINA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
DOXICICLINA SANDOZ 100 mg 100 mg SANDOZ SRL
J01AA02 DOXYCYCLINUM COMPR. DISP. 100 mg
UNIDOX SOLUTAB 100 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

573. J01AA07 TETRACYCLINUM

J01AA07 TETRACYCLINUM CAPS. 250 mg
TETRACICLINA 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
TETRACICLINA SANDOZ 250 mg 250 mg SANDOZ SRL

574. J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM

J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. 1000000ui
PENICILINA V 1 000 000 U.I. 1000000ui EUROPARM SA
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 1000000ui
OSPEN® 1000 1000000ui SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 1500000ui
OSPEN® 1500 1500000ui SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM SIROP 400000 ui/5 ml
OSPEN 400 400000 ui/5 ml SANDOZ GMBH
J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLINUM COMPR. FILM. 500000ui
OSPEN® 500 500000ui SANDOZ GMBH

575. J01CE01 BENZYL PENICILLINUM

J01CE01 BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SOL. INJ. 1 000 000ui
PENICILINA G SODICA 1 000 000ui ANTIBIOTICE SA
J01CE01 BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SOL. INJ. 1000000ui
PENICILINA G POTASICA 1000000ui ANTIBIOTICE SA
J01CE01 BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SOL. INJ. 400 000ui
PENICILINA G SODICA 400 000ui ANTIBIOTICE SA
J01CE01 BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SOL. INJ. 400000ui
PENICILINA G POTASICA 400000ui ANTIBIOTICE SA

576. J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM

J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SUSP. INJ. 1200000ui
MOLDAMIN® 1200000ui ANTIBIOTICE SA
J01CE08 BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM PULB. PT. SUSP. INJ. 600000ui
MOLDAMIN® 600000ui ANTIBIOTICE SA

577. J01DD08 CEFIXIMUM

J01DD08 CEFIXIMUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
SUPRAX 100 mg/5 ml GEDEON RICHTER LTD.
J01DD08 CEFIXIMUM CAPS. 200 mg
EFICEF® 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
J01DD08 CEFIXIMUM COMPR. FILM. 200 mg
SUPRAX 200 mg GEDEON RICHTER LTD.

578. J01FA01 ERYTHROMYCINUM

J01FA01 ERYTHROMYCINUM COMPR. 200 mg
ERITROMAGIS 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA
ERITROMICINA 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

ERITROMICINA EUROPHARM 200 mg 200 mg EUROPHARM SA
ERITROMICINA SANDOZ 200 mg COMPRIMATE 200 mg SANDOZ S.R.L.
J01FA01 ERYTHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
ERITRO 200 200 mg/5 ml LEK PHARMATECH SRL

579. J01FA10 AZITHROMYCINUM

Prescriere limitată: Infecții genitale necomplicate cu Chlamydia trachomatis.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 125 mg
SUMAMED 125 mg 125 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
AZITROMICINA SANDOZ 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
AZITROX 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
SUMAMED FORTE 200 mg/5 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
J01FA10 AZITHROMYCINUM CAPS. 250 mg
AZATRIL 250 mg 250 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg
AZITROMICINA SANDOZ 250 mg COMPRIMATE FILMATE 250 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 250 250 mg ZENTIVA AS
J01FA10 AZITHROMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
SUMAMED® 500 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg
AZITROMICINA SANDOZ 500 mg COMPRIMATE FILMATE 500 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 500 500 mg ZENTIVA AS
AZRO® 500 mg 500 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
SUMAMED 500 mg 500 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZITROCIN 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
J01FA10 AZITHROMYCINUM GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ 2 g
ZMAX 2 g 2 g PFIZER EUROPE MA EEIG

580. J01MA02 CIPROFLOXACINUM

Prescriere limitată: Gonoreea.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg/10 ml
CIPRINOL® 100 mg/10 ml KRKA D.D.
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml 100 mg/10 ml SICOMED SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 100 mg/50 ml
CIPRINOL 100 mg/50 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 200 mg/100 ml
CIPRINOL 200 mg/100 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROBAY® 200 200 mg/100 ml BAYER HEALTHCARE AG
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CAPS. 250 mg
EUCIPRIN 250 mg EUROPHARM SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg

CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 2 mg/ml
CIPROBAY® 400 2 mg/ml BAYER HEALTHCARE AG
UFEXIL 2 mg/ml DEMO SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 400 mg/200 ml
CIPRINOL® 400 mg/200 ml KRKA D.D.
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
CIFRAN 500 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 500 500 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 500 mg 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPRO QUIN® 500 mg ANTIBIOTICE SA
CIPROBAY® 500 500 mg BAYER HEALTHCARE AG
CIPROCIN 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPRODAR 500 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg 500 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 500 mg 500 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 500 mg 500 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 500 mg 500 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
SIFLOKS® 500 mg ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 750 mg
CIPRINOL 750 mg 750 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

581. _

(25) SUBLISTA C1-G31A BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ. Protocol: L034K
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

582. L04AA12 INFLIXIMABUM ****

L04AA12 INFLIXIMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg
REMICADE 100 mg 100 mg CENTOCOR B.V.

583. L04AA17 ADALIMUMABUM ****

L04AA17 ADALIMUMABUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 mg
HUMIRA 40 mg 40 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

(26) SUBLISTA C1-G31B POLIARTRITA REUMATOIDĂ. Protocol: L043M
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

584. L01XC02 RITUXIMABUM ****

L01XC02 RITUXIMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABTHERA 100 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.
MABTHERA 500 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

585. L04AA11 ETANERCEPTUM ****

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED

L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED

586. L04AA12 INFLIXIMABUM ****

L04AA12 INFLIXIMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg
REMICADE 100 mg 100 mg CENTOCOR B.V.

587. L04AA17 ADALIMUMABUM ****

L04AA17 ADALIMUMABUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 mg
HUMIRA 40 mg 40 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

588. _

(27) SUBLISTA C1-G31C ARTROPATIA PSORIAZICĂ. Protocol: L040M
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

589. L04AA11 ETANERCEPTUM ****

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED

590. L04AA12 INFLIXIMABUM ****

L04AA12 INFLIXIMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg
REMICADE 100 mg 100 mg CENTOCOR B.V.

591. L04AA17 ADALIMUMABUM ****

L04AA17 ADALIMUMABUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 mg
HUMIRA 40 mg 40 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

(28) SUBLISTA C1-G31D SPONDILITA ANKILOZANTĂ. Protocol: L041M
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

592. L04AA11 ETANERCEPTUM ****

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED

593. L04AA12 INFLIXIMABUM ****

L04AA12 INFLIXIMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg
REMICADE 100 mg 100 mg CENTOCOR B.V.

594. L04AA17 ADALIMUMABUM ****

L04AA17 ADALIMUMABUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 mg
HUMIRA 40 mg 40 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

(29) SUBLISTA C1-G31E ARTRITA JUVENILĂ. Protocol: L039M
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

595. L04AA11 ETANERCEPTUM ****

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
(30) SUBLISTA C1-G31F PSORIAZIS CRONIC SEVER (PLĂCI). Protocol: L044L
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

596. L04AA11 ETANERCEPTUM *****

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED

597. L04AA12 INFLIXIMABUM *****

L04AA12 INFLIXIMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg
REMICADE 100 mg 100 mg CENTOCOR B.V.

598. L04AA21 EFALIZUMABUM *****

L04AA21 EFALIZUMABUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 100 mg/ml
RAPTIVA 100 mg/ml 100 mg/ml SERONO EUROPE LTD.

599. L04AA17 ADALIMUMABUM *****

L04AA17 ADALIMUMABUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 mg
HUMIRA 40 mg 40 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

SECȚIUNEA 2: SUBLISTA C2

(1) SUBLISTA C2-P1: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI TRANSMISIBILE. A) SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT ȘI MONITORIZARE A PERSOANELOR CU INFECȚIE HIV/SIDA ȘI TRATAMENTUL POSTEXPUNERE DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

600. J05AE01 SAQUINAVIRUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE01 SAQUINAVIRUM CAPS. 200 mg
INVIRASE 200 mg 200 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
J05AE01 SAQUINAVIRUM COMPR. FILM. 500 mg
INVIRASE 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

601. J05AE02 INDINAVIRUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE02 INDINAVIRUM CAPS. 200 mg
CRIXIVAN 200 mg 200 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.
J05AE02 INDINAVIRUM CAPS. 400 mg
CRIXIVAN 400 mg 400 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

602. J05AE03 RITONAVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare

virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE03 RITONAVIRUM CAPS. MOI 100 mg

NORVIR 100 mg 100 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

603. J05AE04 NELFINAVIRUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE04 NELFINAVIRUM COMPR. FILM. 250 mg

VIRACEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

J05AE04 NELFINAVIRUM PULB. PT. SOL. ORALĂ 50 mg/g

VIRACEPT 50 mg/g 50 mg/g ROCHE REGISTRATION LTD.

604. _

605. J05AE06 LOPINAVIRUM + RITONAVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV cu două sau mai multe antiretrovirale la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE06 LOPINAVIRUM + RITONAVIRUM CAPS. MOI 133.3 mg/33.3 mg

KALETRA 133,3 mg/33,3 mg 133.3 mg/33.3 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

J05AE06 LOPINAVIRUM + RITONAVIRUM COMPR. FILM. 200 mg/50 mg

KALETRA 200 mg/50 mg 200 mg/50 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

J05AE06 LOPINAVIRUM + RITONAVIRUM SOL. ORALĂ 80 mg/ml + 20 mg/ml

KALETRA 80 mg/ml + 20 mg/ml 80 mg/ml + 20 mg/ml ABBOTT LABORATORIES LTD.

606. J05AE07 FOSAMPRENAVIRUM **

J05AE07 FOSAMPRENAVIRUM COMPR. FILM. 700 mg

TELZIR 700 mg 700 mg GLAXO GROUP LTD.

607. J05AE08 ATAZANAVIRUM

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV cu două sau mai multe antiretrovirale la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE08 ATAZANAVIRUM CAPS. 150 mg

REYATAZ 150 mg 150 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

J05AE08 ATAZANAVIRUM CAPS. 200 mg

REYATAZ 200 mg 200 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

608. J05AE09 TIPRANAVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV concomitent cu 200 mg ritonavir de două ori pe zi la adulți experimentați cu evidența replicării virale (încărcare virală > 10.000 copii per mL) și/sau celule CD4 < 500 pe mm cub. Pacienții trebuie să fi avut eșec terapeutic sau rezistență la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripaza și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripaza și cel puțin 2 inhibitori de protează

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE09 TIPRANAVIRUM CAPS. MOI 250 mg

APTIVUS 250 mg 250 mg BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

609. J05AE10 DARUNAVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV concomitent cu 200 mg ritonavir de două ori pe zi la adulți experimentați cu evidența replicării virale (încărcare virală > 10.000 copii per mL) și/sau celule CD4 < 500 pe mm cub. Pacienții trebuie să fi avut eșec terapeutic sau rezistență la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripaza și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripaza și cel puțin 2 inhibitori de protează

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AE10 DARUNAVIRUM COMPR. FILM. 300 mg

PREZISTA 300 mg 300 mg JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

610. J05AF01 ZIDOVUDINUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF01 ZIDOVUDINUM CAPS. 100 mg
RETROVIR® 100 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.
J05AF01 ZIDOVUDINUM SOL. ORALĂ 1%
RETROVIR® 1% THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

611. J05AF02 DIDANOSINUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF02 DIDANOSINUM CAPS. GASTROREZ. 125 mg
VIDEX EC 125 mg 125 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02 DIDANOSINUM CAPS. GASTROREZ. 200 mg
VIDEX EC 200 mg 200 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02 DIDANOSINUM CAPS. GASTROREZ. 250 mg
VIDEX EC 250 mg 250 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J05AF02 DIDANOSINUM CAPS. GASTROREZ. 400 mg
VIDEX EC 400 mg 400 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

612. J05AF04 STAVUDINUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF04 STAVUDINUM CAPS. 15 mg
ZERIT 15 mg 15 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04 STAVUDINUM CAPS. 20 mg
ZERIT 20 mg 20 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04 STAVUDINUM CAPS. 30 mg
ZERIT 30 mg 30 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
J05AF04 STAVUDINUM CAPS. 40 mg
ZERIT 40 mg 40 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

613. J05AF05 LAMIVUDINUM

J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 100 mg
ZEFFIX 100 mg 100 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 10 mg/ml
EPIVIR 10 mg/ml 10 mg/ml GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 150 mg
EPIVIR 150 mg 150 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 5 mg/ml
ZEFFIX 5 mg/ml 5 mg/ml GLAXO GROUP LTD.

614. J05AF06 ABACAVIRUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF06 ABACAVIRUM SOL. ORALĂ 20 mg/ml
ZIAGEN 20 mg/ml 20 mg/ml GLAXO GROUP LTD.
J05AF06 ABACAVIRUM COMPR. FILM. 300 mg
ZIAGEN 300 mg 300 mg GLAXO GROUP LTD.

615. J05AF07 TENOFOVIRUM DISOPROXIL FUMARATE

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF07 TENOFOVIRUM DISOPROXIL FUMARATE COMPR. FILM. 245 mg
VIREAD 245 mg 245 mg GILEAD SCIENCE INTERNATIONAL LIMITED

616. J05AF09 EMTRICITABINUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AF09 EMTRICITABINUM CAPS. 200 mg

EMTRIVA 200 mg 200 mg GILEAD SCIENCE INTERNATIONAL LIMITED

617. J05AG01 NEVIRAPINUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AG01 NEVIRAPINUM COMPR. 200 mg

VIRAMUNE 200 mg 200 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

J05AG01 NEVIRAPINUM SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml

VIRAMUNE 50 mg/ml 50 mg/5 ml BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

618. J05AG03 EFAVIRENZUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AG03 EFAVIRENZUM CAPS. 100 mg

STOCRIN 100 mg 100 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

J05AG03 EFAVIRENZUM CAPS. 50 mg

STOCRIN 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

J05AG03 EFAVIRENZUM COMPR. FILM. 50 mg

STOCRIN 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

J05AG03 EFAVIRENZUM COMPR. FILM. 600 mg

STOCRIN 600 mg 600 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

619. J05AR01 ZIDOVUDINUM + LAMIVUDINUM **

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR01 ZIDOVUDINUM + LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 150 mg/300 mg

COMBIVIR 150 mg/300 mg 150 mg/300 mg GLAXO GROUP LTD.

620. J05AR02 ABACAVIRUM + LAMIVUDINUM **

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții în vârstă de peste 12 ani și cu greutate corporală > de 40 kg. cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR02 ABACAVIRUM + LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 600 mg/300 mg

KIVEXA 600 mg/300 mg 600 mg/300 mg GLAXO GROUP LTD.

621. J05AR04 ABACAVIRUM + LAMIVUDINUM + ZIDOVUDINUM **

Prescriere limitată: Tratamentul infecției HIV la pacienții în vârstă de peste 12 ani și cu greutate corporală > de 40 kg. cu: celule CD4 < 500 pe mm cub sau încărcare virală > 10.000 copii per mL.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AR04 ABACAVIRUM + LAMIVUDINUM + ZIDOVUDINUM COMPR. FILM. 300 mg/150 mg/300 mg

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg 300 mg/150 mg/300 mg GLAXO GROUP LTD.

622. J05AX07 ENFUVIRTIDUM **

Prescriere limitată: Tratamentul combinat al infecției HIV la pacienți experimentați cu eșec la tratament caracterizat prin: evidența replicării virale în timpul terapiei antiretrovirale continue sau intoleranței la medicamentele ARV anterior administrate. Pacienții au avut eșec terapeutic sau rezistență la 3 regimuri ARV diferite care au inclus: cel puțin 1 inhibitor de non-nucleozid revers transcripaza și cel puțin 1 inhibitor de nucleozid revers transcripaza și cel puțin 2 inhibitori de protează.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J05AX07 ENFUVIRTIDUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 90 mg/ml

FUZEON 90 mg/ml 90 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

623. A07AA11 RIFAXIMINUM

A07AA11 RIFAXIMINUM COMPR. FILM. 200 mg

NORMIX 200 mg 200 mg ALFA WASSERMANN SPA

624. D01AC02 MICONAZOLUM

D01AC02 MICONAZOLUM CREMĂ 20 mg/g

MICONAL ECOBI 20 mg/g FARMACEUTICI ECOBI S.A.S

D01AC02 MICONAZOLUM CREMĂ 2%

MEDACTER 2% FARAN LABORATORIES S.A.

MICONAZOL NITRAT 2% 2% SLAVIA PHARM SRL
D01AC02 MICONAZOLUM GEL 2%
DERMOZOL 2% PHARCO IMPEX 93 S.R.L.

625. D06BB03 ACICLOVIRUM

D06BB03 ACICLOVIRUM CREMĂ 50 mg/g
ACICLOVIR HYPERION 50 mg/g HYPERION S.A.
ACIKLOVIR CREMĂ 50 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.
D06BB03 ACICLOVIRUM CREMĂ 5%
ACICLOVIR 5% OZONE LABORATORIES LTD.
ACICLOVIR 5% 5% GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
CLOVIRAL® 5% 5% ANTIBIOTICE SA
ZOVIRAX 5% THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

626. G01AF04 MICONAZOLUM

G01AF04 MICONAZOLUM CAPS. MOI VAG. 1.2 g
MICONAL ECOBI 1.2 g FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM SUPOZ. VAG. 200 mg
MYCOHEAL 200 200 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
G01AF04 MICONAZOLUM CREMĂ VAG. 20 mg/g
MICONAL ECOBI 20 mg/g FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM SOL. VAGINALA 2 mg/ml
MICONAL ECOBI 2 mg/ml FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM OVULE 50 mg
MICONAL ECOBI 50 mg FARMACEUTICI ECOBI S.AS
G01AF04 MICONAZOLUM CREMĂ VAG. 2%
MEDACTER 2% FARAN LABORATORIES S.A.
MYCOHEAL 2% DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.

627. J01CF04 OXACILLINUM

J01CF04 OXACILLINUM CAPS. 250 mg
OXACILINA 250 mg FARMACOM SA
OXACILINA 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
OXACILINA ARENA 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA
OXACILINA FARMEX 250 mg 250 mg FARMEX COMPANY SRL
OXACILINA SANDOZ 250 mg 250 mg SANDOZ SRL
J01CF04 OXACILLINUM CAPS. 500 mg
OXACILINA 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
OXACILINA ARENA 500 mg 500 mg ARENA GROUP SA
OXACILINA FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
OXACILINA SANDOZ 500 mg 500 mg SANDOZ SRL
OXALIN 500 mg 500 mg EUROPHARM SA
J01CF04 OXACILLINUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. I.M./I.V. 500 mg
OXACILINA ANTIBIOTICE 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
J01CF04 OXACILLINUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. I.M./I.V. 1 g
OXACILINA ANTIBIOTICE 1 g 1 g ANTIBIOTICE SA
J01CF04 OXACILLINUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. I.M./I.V. 250 mg
OXACILINA ANTIBIOTICE 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA

628. J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM

J01CR01 AMPICILLINUM + SULBACTAM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g + 500 mg
AMPIPLUS® 1,5 g 1 g + 500 mg ANTIBIOTICE SA

629. J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată la infecțiilor bacteriene atunci când este suspectată rezistența la amoxicilină.

Infecții la care este dovedită rezistența la amoxicilină.

A fost raportată hepatotoxicitate la acest medicament.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1.2 g
AMOXIPLUS 1,2 g 1.2 g ANTIBIOTICE SA

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 1000 mg
MEDOCLAV 1000 mg 1000 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1000 mg + 200 mg
AUGMENTIN INTRAVENOS 1.2 g 1000 mg + 200 mg BEECHAM GROUP PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 1062.5 mg
AUGMENTIN. SR 1062.5 mg BEECHAM GROUP PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg + 31.25/5ml
MEDOCLAV 156,25 mg/5 ml 125 mg + 31.25/5 ml MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 156.25 mg/5 ml
AMOKSIKLAV 156,25 mg/5 ml 156.25 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

BIOCLAVID 156.25 mg/5 ml 156.25 mg/5 ml SANDOZ GMBH

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SOL. PERF. 2000 mg + 200 mg
AUGMENTIN INTRAVENOS 2,2 g 2000 mg + 200 mg BEECHAM GROUP PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 250/62,5 mg
FORCID SOLUTAB 250/62,5 250/62,5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 250 mg + 125 mg
MEDOCLAV 375 mg 250 mg + 125 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg + 62.5 mg/5 ml
MEDOCLAV FORTE 312,5 mg/5 ml 250 mg + 62.5 mg/5 ml MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 312.5 mg/5 ml
BIOCLAVID 312.5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml SANDOZ GMBH

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 312.5 mg/5 ml
AMOKSIKLAV 312.5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

ENHANCIN 312,5 mg/5 ml 312.5 mg/5 ml RANBAXY UK LIMITED

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 400 mg + 57 mg/5ml
AUGMENTIN BIS 400 mg + 57 mg/5 ml SMITHKLINE BEECHAM PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 500/125 mg
FORCID SOLUTAB 500/125 500/125 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 500 mg + 125 mg
AUGMENTIN 625 mg 500 mg + 125 mg BEECHAM GROUP PLC

MEDOCLAV 625 mg 500 mg + 125 mg MEDOCHEMIE LTD.

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 600 mg
AMOXIPLUS 600 mg 600 mg ANTIBIOTICE SA

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 625 mg
AMOKSIKLAV 2 x 625 mg 625 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

BIOCLAVID 625 mg 625 mg SANDOZ GMBH

ENHANCIN 625 mg 625 mg RANBAXY UK LIMITED

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 642.90 mg/5 ml
AUGMENTIN® ES 642.90 mg/5 ml SMITHKLINE BEECHAM PLC

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. DISP. 875 mg + 125 mg
FORCID SOLUTAB 875/125 875 mg + 125 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE BV

J01CR02 AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM COMPR. FILM. 875 mg + 125 mg
AUGMENTIN 1 g 875 mg + 125 mg BEECHAM GROUP PLC

630. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM
J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.
TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

631. J01CR50 COMBINAȚII (CEFOPERAZONUM + SULBACTAM)
J01CR50 COMBINAȚII (CEFOPERAZONUM + SULBACTAM) PULB. PT. SOL. INJ. 1 g + 1 g
SULPERAZON® 2 g 1 g + 1 g PFIZER EUROPE MA EEIG

632. J01DD04 CEFTRIAXONUM
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ. 0.5 g
NOVOSEF 0,5 g i.v. 0.5 g ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g
LENDACIN 1 g 1 g LEK PHARMACEUTICALS D.D.
NOVOSEF 1 g i.m. 1 g ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.

NOVOSEF 1 g i.v. 1 g ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
CEFORT 1 g 1 g ANTIBIOTICE SA
CEFTRIAXON 1 g 1 g OZONE LABORATORIES LTD.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ. 250 mg
LENDACIN 250 mg 250 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg
CEFORT 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 2 g
CEFORT 2 g 2 g ANTIBIOTICE SA
MEDAXONE 2 g 2 g MEDOCHEMIE LTD.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. PERF. 2 g
ROCEPHIN® 2 g ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
CEFORT 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ. 0.5 g
NOVOSEF 0,5 g i.v. 0.5 g ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
CEFORT 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA
J01DD04 CEFTRIAXONUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF. 0.5 g
NOVOSEF 0,5 g i.m. 0.5 g ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.

633. J01DD08 CEFIXIMUM

J01DD08 CEFIXIMUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
SUPRAX 100 mg/5 ml GEDEON RICHTER LTD.
J01DD08 CEFIXIMUM CAPS. 200 mg
EFICEF® 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
J01DD08 CEFIXIMUM COMPR. FILM. 200 mg
SUPRAX 200 mg GEDEON RICHTER LTD.

634. J01DD12 CEFOPERAZONUM

J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g
LYZONE 1 g 1 g MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF 1 g 1 g MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 2 g
LYZONE 2 g 2 g MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF 2 g 2 g MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 500 mg
CEFOZON 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V. 1 g
CEFOZON 1 g 1 g E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

635. J01DE02 CEFPIROMUM

J01DE02 CEFPIROMUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
CEFROM® 1 g 1 g LAB. AVENTIS
J01DE02 CEFPIROMUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 2 g
CEFROM® 2 g 2 g LAB. AVENTIS

636. J01DH02 MEROPENEMUM

J01DH02 MEROPENEMUM PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF. 1 g
MERONEM IV 1 g 1 g ASTRAZENECA UK LTD.
J01DH02 MEROPENEMUM PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF. 500 mg
MERONEM IV 500 mg 500 mg ASTRAZENECA UK LTD.

637. J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM

J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM PULB. PT. SOL. PERF.
TIENAM I.V. MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

638. J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM

Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SUSP. ORALĂ 200 mg/40 mg/5 ml

EPITRIM 200 mg/40 mg/5 ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SIROP 25 mg/5 mg/ml
SUMETROLIM 25 mg/5 mg/ml EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM COMPR. 400 mg/80 mg
BISEPTRIM 400 mg/80 mg EUROPHARM SA
CO-TRIM ELL 400 mg/80 mg ARENA GROUP S.A.
SUMETROLIM 400 mg/80 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
TAGREMIN 400 mg/80 mg ZENTIVA S.A.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SOL. PERF. 400 mg/80 mg
SEPTRIN 400 mg/80 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

639. J01FA02 SPIRAMYCINUM

J01FA02 SPIRAMYCINUM COMPR. FILM. 1.5 M ui
ROVAMYCINE® 1,5 Mil. UI 1.5 M ui LAB. AVENTIS
J01FA02 SPIRAMYCINUM COMPR. FILM. 3M ui
ROVAMYCINE® 3 Mil. UI 3M ui LAB. AVENTIS

640. J01FA06 ROXITHROMYCINUM

J01FA06 ROXITHROMYCINUM COMPR. FILM. 150 mg
ROKSOLIT 150 mg ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS
ROXAMED® 150 150 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L

641. J01FA09 CLARITHROMYCINUM

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml
FROMILID® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml KRKA D.D.
KLABAX 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml TERAPIA S.A.
KLACID® 125 mg/5 ml ABBOTT SPA
LEKOKLAR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg
CLAR 250 250 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.
CLARITROMICINA 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FROMILID 250 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
KLABAX 250 mg 250 mg TERAPIA S.A.
KLACID® 250 mg ABBOTT SPA
KLERIMED® 250 250 mg MEDOCHEMIE LTD.
LEKOKLAR® 250 mg 250 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
KLABAX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml TERAPIA S.A.
LEKOKLAR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg
CLAR 500 500 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.
CLARITROMICINA 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FROMILID 500 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
KLABAX 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.
KLERIMED® 500 500 mg MEDOCHEMIE LTD.
LEKOKLAR® 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 500 mg
KLABAX MR 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.
LEKOKLAR XL 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 500 mg
FROMILID® UNO 500 mg KRKA D.D.
KLACID SR 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
KLACID I.V. 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

642. J01FA10 AZITHROMYCINUM

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
AZITROMICINA SANDOZ 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 125 mg
SUMAMED 125 mg 125 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
AZITROMICINA SANDOZ 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. + SOLV. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
AZITROX 200 mg/5 ml 200 mg/5 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01FA10 AZITHROMYCINUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 200 mg/5 ml
SUMAMED FORTE 200 mg/5 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
J01FA10 AZITHROMYCINUM CAPS. 250 mg
AZATRIL 250 mg 250 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg
AZITROMICINA SANDOZ 250 mg COMPRIMATE FILMATE 250 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 250 250 mg ZENTIVA AS
J01FA10 AZITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg
AZITROMICINA SANDOZ 500 mg COMPRIMATE FILMATE 500 mg SANDOZ S.R.L.
AZITROX® 500 500 mg ZENTIVA AS
AZRO® 500 mg 500 mg ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
SUMAMED 500 mg 500 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZITROCIN 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
J01FA10 AZITHROMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
SUMAMED® 500 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
J01FA10 AZITHROMYCINUM GRAN. ELIB. PREL. PT. SUSP. ORALĂ 2 g
ZMAX 2 g 2 g PFIZER EUROPE MA EEIG

643. J01GB03 GENTAMICINUM

J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA 40 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO
GENTAMICINA SANDOZ® 40 mg/ml 40 mg/ml SANDOZ GMBH
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA 40 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO
GENTAMICINA SANDOZ® 40 mg/ml 40 mg/ml SANDOZ GMBH
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. PARENT. 40 mg/ml
LYRAMYCIN 40 mg/ml MEDICAROM GROUP S.R.L.
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 80 mg/2 ml
GENTAMICIN KRKA 80 mg/2 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
J01GB03 GENTAMICINUM SOL.INJ. 80 mg/2 ml
PAN-GENTAMICINE 80 mg/2 ml LAB. PANPHARMA

644. J01GB06 AMIKACINUM

J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
AMIKOZIT® 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 250 mg/ml
AMIKIN 250 mg/ml BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 500 mg/2 ml
AMIKOZIT® 500 mg/2 ml 500 mg/2 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.

645. J01GB07 NETILMICINUM

J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 150 mg/1.5 ml
NETROMYCINE® 150 mg/1.5 ml SCHERING PLOUGH EUROPE
J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 200 mg/2 ml
NETROMYCINE® 200 mg/2 ml SCHERING PLOUGH EUROPE
J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 50 mg/2 ml
NETROMYCINE® 50 mg/2 ml SCHERING PLOUGH EUROPE

646. J01MA01 OFLOXACINUM

J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. 200 mg
OFLOXACIN 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
OFLOXIN 200 200 mg ZENTIVA AS
ZANOCIN 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg
ZANOCIN® OD 400 400 mg RANBAXY U.K. LIMITED

647. J01MA02 CIPROFLOXACINUM

J01MA02 CIPROFLOXACINUM CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg/10 ml
CIPRINOL® 100 mg/10 ml KRKA D.D.
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml 100 mg/10 ml SICOMED SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 100 mg/50 ml
CIPRINOL 100 mg/50 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 200 mg/100 ml
CIPRINOL 200 mg/100 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROBAY® 200 200 mg/100 ml BAYER HEALTHCARE AG
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CAPS. 250 mg
EUCIPRIN 250 mg EUROPHARM SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACIN 250 mg 250 mg LAROPHARM SRL
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 2 mg/ml
CIPROBAY® 400 2 mg/ml BAYER HEALTHCARE AG
UFEXIL 2 mg/ml DEMO SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 400 mg/200 ml
CIPRINOL® 400 mg/200 ml KRKA D.D.
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
CIFRAN 500 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 500 500 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 500 mg 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPRO QUIN® 500 mg ANTIBIOTICE SA
CIPROBAY® 500 500 mg BAYER HEALTHCARE AG
CIPROCIN 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPRODAR 500 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg 500 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 500 mg 500 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 500 mg 500 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 500 mg 500 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
SIFLOKS® 500 mg ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 750 mg
CIPRINOL 750 mg 750 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACIN 250 mg 250 mg LAROPHARM SRL
CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
648. J01MA03 PEFLOXACINUM
J01MA03 PEFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
ABAKTAL 400 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

PEFLOXACIN LAROPHARM 400 mg LAROPHARM S.R.L.
J01MA03 PEFLOXACINUM CONC. PT. SOL. PERF. 400 mg/5 ml
ABAKTAL 400 mg/5 ml 400 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

649. J01MA06 NORFLOXACINUM

J01MA06 NORFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
EPINOR 400 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
H-NORFLOXACIN 400 mg 400 mg AC HELCOR SRL
NOLICIN 400 mg 400 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
NORFLOX-400 400 mg LEK PHARMATECH SRL
NORFLOXACIN 400 mg 400 mg OZONE LABORATORIES LTD.
NORFLOXACIN OZONE 400 mg 400 mg OZONE LABORATORIES LTD.
NORFLOXACINA LPH 400 mg 400 mg LABORMED PHARMA SA

650. J01MA12 LEVOFLOXACINUM

J01MA12 LEVOFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
LEVOFLOXACINA ACTAVIS 250 mg 250 mg ACTAVIS GROUP PTC EHF.
J01MA12 LEVOFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
LEVOFLOXACINA ACTAVIS 500 mg 500 mg ACTAVIS GROUP PTC EHF.
TAVANIC® 500 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
J01MA12 LEVOFLOXACINUM SOL. PERF. 5 mg/ml
TAVANIC® I.V. 500 mg 5 mg/ml AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

651. J01MA14 MOXIFLOXACINUM

J01MA14 MOXIFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
AVELOX® 400 mg 400 mg BAYER HEALTHCARE AG
J01MA14 MOXIFLOXACINUM SOL. PERF. 400 mg/250 ml
AVELOX® 400 mg/250 ml 400 mg/250 ml BAYER HEALTHCARE AG

652. J01XA01 VANCOMYCINUM

Prescriere limitată: Tratamentul este inițiat în spital pentru infecțiile cu germeni sensibili la vancomicină.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 1 g
VANCOMYCIN TEVA 1 g TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY
J01XA01 VANCOMYCINUM PULB.LIOF.PT.SOL.PERF./INJ 1 g
EDICIN 1 g LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
VANCOMYCIN TEVA 500 mg TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY
J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 1 g
VANCOMYCIN TEVA 1 g TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY
J01XA01 VANCOMYCINUM PULB.LIOF.PT.SOL.PERF./INJ 1 g
EDICIN 1 g LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
VANCOMYCIN TEVA 500 mg TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY
J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF./INJ. 500 mg
EDICIN 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

653. J01XA02 TEICOPLANINUM

J01XA02 TEICOPLANINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 400 mg
TARGOCID® 400 mg 400 mg AVENTIS PHARMA LTD.

654. J01XB01 COLISTINUM

J01XB01 COLISTINUM PULB. PT. SOL. PERF. 1000000ui
COLISTINA ANTIBIOTICE 1000000 UI 1000000ui ANTIBIOTICE SA

655. J01XD01 METRONIDAZOLUM

Prescriere limitată: Tratamentul infecțiilor cu anaerobi
Tratamentul infecțiilor cu protozoare sensibile la metronidazol:
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. 250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01) 250 mg ARENA GROUP SA
J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. FILM. 250 mg
FLAGYL 250 mg LABORATOIRE AVENTIS

J01XD01 METRONIDAZOLUM SOL. PERF. 5 g/l
METRONIDAZOL A 5 g/l 5 g/l INFOMED FLUIDS SRL
METRONIDAZOL B 5 g/l 5 g/l INFOMED FLUIDS SRL
J01XD01 METRONIDAZOLUM SOL. PERF. 5 mg/ml
METRONIDAZOL BRAUN 5 mg/ml 5 mg/ml B. BRAUN MELSUNGEN AG
J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. 250 mg
METRONIDAZOL 250 mg (J01XD01) 250 mg ARENA GROUP SA
J01XD01 METRONIDAZOLUM COMPR. FILM. 250 mg
FLAGYL 250 mg LABORATOIRE AVENTIS
J01XD01 METRONIDAZOLUM SUSP. ORALĂ 4%
FLAGYL 4 % (J01XD01) 4% LABORATOIRE AVENTIS

656. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml
ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg
ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

657. J02AB02 KETOCONAZOLUM

Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade.

Tratamentul candidozelor muco-cutanate cronice și candidozelor orofaringiene care nu pot fi tratate cu antifungice locale, la pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la fluconazol și intraconazol.

Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.

A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AB02 KETOCONAZOLUM COMPR. 200 mg
KEFUNGIN 200 mg ANTIBIOTICE SA
KETOCONAZOL 200 mg 200 mg MAGISTRA C&C
KETOSTIN 200 mg 200 mg AC HELCOR SRL
NIZORAL 200 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
NIZORAL 200 mg 200 mg TERAPIA SA
J02AB02 KETOCONAZOLUM COMPR. 200 mg
KEFUNGIN 200 mg ANTIBIOTICE SA
KETOCONAZOL 200 mg 200 mg SLAVIA PHARM SRL
KETOSTIN 200 mg 200 mg AC HELCOR SRL
NIZORAL 200 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
NIZORAL 200 mg 200 mg TERAPIA SA

658. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.

Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg
DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL

FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 150 mg 150 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150 mg 150 mg VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150 mg 150 mg ZENTIVA AS
MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.
DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 mg 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 mg 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

659. J02AC02 ITRACONAZOLUM

Prescriere limitată: Aspergiloza sistemică.

Histoplasmoza sistemică.

Tratament și terapia de întreținere la pacienți cu SIDA și histoplasmoză pulmonară diseminată.

Tratament și terapia de întreținere la pacienți cu SIDA și histoplasmoză pulmonară cronică;

Criptococoza sistemică inclusiv meningeală.

Cromoblastomicoză și micetom.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC02 ITRACONAZOLUM CAPS. 100 mg

ITRACONAZOL 100 mg 100 mg SLAVIA PHARM SRL

OMICRAL 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.

ORUNGAL 100 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV

SPORILIN 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

660. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml

VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg

VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

661. J02AC04 POSACONAZOLUM **

Prescriere limitată: Aspergiloză invazivă la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;

Fusarioză la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau la pacienți care nu tolerează amfotericina B;

Cromoblastomicoză și micetom la pacienții cu boală rezistentă la itraconazol sau la pacienți care nu tolerează itraconazolul;

Coccidioidomicoză la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B, itraconazol sau fluconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente.

Candidoză oro-faringiană: ca terapie de primă intenție la pacienții cu forme severe sau la pacienții cu imunitate scăzută, la care este de așteptat ca răspunsul la tratamentul topic să fie scăzut.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC04 POSACONAZOLUM SUSP. ORALĂ 40 mg/ml

NOXAFIL SP 40 mg/ml 40 mg/ml SP EUROPE

662. J02AX04 CASPOFUNGINUM ** Protocol: J010D

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg

CANCIDAS 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 70 mg

CANCIDAS 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

663. _

664. J04AB04 RIFABUTINUM

Prescriere limitată: Tratamentul contra infecțiilor complexe cu Mycobacterium avium la pacienții HIV-pozitivi.

Profilaxia contra infecțiilor complexe cu Mycobacterium avium la pacienții HIV-pozitivi cu celule CD4 mai puțin de 75 pe milimetru cub.

J04AB04 RIFABUTINUM CAPS. 150 mg

MYCOBUTIN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

665. J04AC01 ISONIAZIDUM

J04AC01 ISONIAZIDUM COMPR. 100 mg

ISONIAZIDA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA

J04AC01 ISONIAZIDUM COMPR. 300 mg

ISONIAZIDA 300 mg ANTIBIOTICE SA

J04AC01 ISONIAZIDUM SOL. INJ. 500 mg/10 ml

IZONIAZIDA 500 mg 500 mg/10 ml TERAPIA SA

666. J04AK01 PYRAZINAMIDUM

J04AK01 PYRAZINAMIDUM COMPR. 500 mg

PIRAZINAMIDA ANTIBIOTICE 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE S.A.

667. J04AK02 ETHAMBUTOLUM

J04AK02 ETHAMBUTOLUM COMPR. FILM. 250 mg

ETAMBUTOL 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA

668. J04AM02 COMBINAȚII (RIFAMPICINUM + ISONIAZIDUM)

J04AM02 COMBINAȚII (RIFAMPICINUM + ISONIAZIDUM) CAPS. 300 mg + 150 mg

SINERDOL ISO 300 mg + 150 mg ANTIBIOTICE SA

669. J05AB01 ACICLOVIRUM

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg TERAPIA SA

CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.

LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED

J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg

VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg

ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

670. J05AB04 RIBAVIRINUM

J05AB04 RIBAVIRINUM CAPS. 200 mg
REBETOL 200 mg 200 mg SP EUROPE
J05AB04 RIBAVIRINUM COMPR. FILM. 200 mg
COPEGUS® 200 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

671. J05AB06 GANCICLOVIRUM

Prescriere limitată: Infecții severe cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi inclusiv cu localizare oculară.

J05AB06 GANCICLOVIRUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg
CYMEVENE 500 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

672. J05AB11 VALACYCLOVIRUM

J05AB11 VALACYCLOVIRUM COMPR. FILM. 500 mg
VALTREX 500 mg 500 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

673. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg
VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

674. J05ABN1 BRIVUDINUM

J05ABN1 BRIVUDINUM COMPR. 125 mg
BRIVAL® 125 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

675. _

676. J06BB16 PALIVIZUMABUM **

Prescriere limitată: Prevenirea bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, provocate de virusul sincițial respirator (VSR) la copii născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârsta mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăviri cu VSR sau la copii cu vârsta mai mică de 2 ani care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J06BB16 PALIVIZUMABUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 mg
SYNAGIS 100 mg 100 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.
J06BB16 PALIVIZUMABUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg
SYNAGIS 50 mg 50 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

677. _

678. _

679. _

680. _

681. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) **

Prescriere limitată: Tratamentul neutropeniei persistente (ANC mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/L$) la pacienții cu infecție HIV aflați în stadii avansate, în scopul scăderii riscului de infecții bacteriene în situațiile în care alte opțiuni în tratamentul neutropeniei sunt inadecvate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

682. S01AA23 NETILMICINUM

S01AA23 NETILMICINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.3%
NETTACIN® 0.3% S.I.F.I. SPA
S01AA23 NETILMICINUM UNG. OFT. 3 mg/g
NETTAVISC 3 mg/g 3 mg/g S.I.F.I. SPA
S01AA23 NETILMICINUM PIC. OFT., SOL 0.3%
NETTACIN® 0.3% S.I.F.I. SPA

683. S01AX17 LOMEFLOXACINUM

S01AX17 LOMEFLOXACINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 3 mg/ml
OKACIN 3 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

684. S03AAN2 NORFLOXACINUM

S03AAN2 NORFLOXACINUM PICĂTURI OFT./AURIC.-SOL. 0.3%

NORFLOX 0.3% CIPLA (UK) LIMITED

685. S01BA01 DEXAMETHASONUM

S01BA01 DEXAMETHASONUM PICĂTURI OFT.-SUSP. 0.1%

MAXIDEX® 0.1% ALCON COUVREUR NV

S01BA01 DEXAMETHASONUM PIC. OFT. SUSP. 1 mg/ml

DEXAMETAZONA RPH 1 mg/ml 1 mg/ml ROMPHARM COMPANY SRL

- 1207 J02AA01 AMPHOTERICINUM B LIPOSOMAL (4)

J02AA01 AMPHOTERICINUM B LIPOSOMAL

- 1208 P01AX06 ATOVAQUONA (4)

P01AX06 ATOVAQUONA

- 1209 J02AX01 FLUCYTOSINUM (4)

J02AX01 FLUCYTOSINUM

- 1210 P01BC02 MEFLOQUINE (4)

P01BC02 MEFLOQUINE

- 1211 R01AX06 MUPIROCINUM (4)

R01AX06 MUPIROCINUM

- 1212 A07AA06 PAROMOMYCINUM (4)

A07AA06 PAROMOMYCINUM

- 1213 P01CX01 PENTAMIDINUM (4)

P01CX01 PENTAMIDINUM

- 1214 P01BA03 PRIMAQUINUM (4)

P01BA03 PRIMAQUINUM

- 1215 P01BD01 PYRIMETHAMINUM (4)

P01BD01 PYRIMETHAMINUM

- 1216 P01BD51 PYRIMETHAMINUM + SULFADIAZINUM (4)

P01BD51 PYRIMETHAMINUM + SULFADIAZINUM

- 1217 J01EA01 TRIMETHOPRIM (4)

J01EA01 TRIMETHOPRIM

(2) SUBLISTA C2-P1: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI TRANSMISIBILE. B) SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT AL BOLNAVILOR CU TUBERCULOZĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

686. A11HA02 PYRIDOXINUM

A11HA02 PYRIDOXINUM COMPR. 250 mg

VITAMINA B6 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA

A11HA02 PYRIDOXINUM COMPR. 250 mg

SICOVIT B6 250 mg 250 mg ZENTIVA SA

A11HA02 PYRIDOXINUM SOL. INJ. 250 mg/5 ml

SICOVIT B6 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ZENTIVA SA

A11HA02 PYRIDOXINUM SOL. INJ. 50 mg/2 ml

SICOVIT B6 50 mg/2 ml 50 mg/2 ml ZENTIVA SA

687. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg

N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA

PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA

PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

688. J01FA09 CLARITHROMYCINUM

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

FROMILID® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml KRKA D.D.

KLABAX 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml TERAPIA S.A.

KLACID® 125 mg/5 ml ABBOTT SPA

LEKOKLAR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg

CLAR 250 250 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.

CLARITROMICINA 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FROMILID 250 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
KLABAX 250 mg 250 mg TERAPIA S.A.
KLACID® 250 mg ABBOTT SPA
KLERIMED® 250 250 mg MEDOCHEMIE LTD.
LEKOKLAR® 250 mg 250 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml
KLABAX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml TERAPIA S.A.
LEKOKLAR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ SRL
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg
CLAR 500 500 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.
CLARITROMICINA 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FROMILID 500 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
KLABAX 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.
KLERIMED® 500 500 mg MEDOCHEMIE LTD.
LEKOKLAR® 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 500 mg
KLABAX MR 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.
LEKOKLAR XL 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 500 mg
FROMILID® UNO 500 mg KRKA D.D.
KLACID SR 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.
J01FA09 CLARITHROMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
KLACID I.V. 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

689. _

690. _

691. J01GB06 AMIKACINUM

J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
AMIKOZIT® 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.
J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 250 mg/ml
AMIKIN 250 mg/ml BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
J01GB06 AMIKACINUM SOL. INJ. 500 mg/2 ml
AMIKOZIT® 500 mg/2 ml 500 mg/2 ml ECZACIBASI PHARMACEUTICALS S.R.L.

692. J01MA01 OFLOXACINUM

J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. 200 mg
OFLOXACIN 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
OFLOXIN 200 200 mg ZENTIVA AS
ZANOCIN 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J01MA01 OFLOXACINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 400 mg
ZANOCIN® OD 400 400 mg RANBAXY U.K. LIMITED

693. J01MA02 CIPROFLOXACINUM

J01MA02 CIPROFLOXACINUM CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg/10 ml
CIPRINOL® 100 mg/10 ml KRKA D.D.
CIPROFLOXACINA 100 mg/10 ml 100 mg/10 ml SICOMED SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 100 mg/50 ml
CIPRINOL 100 mg/50 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 200 mg/100 ml
CIPRINOL 200 mg/100 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROBAY® 200 200 mg/100 ml BAYER HEALTHCARE AG
J01MA02 CIPROFLOXACINUM CAPS. 250 mg
EUCIPRIN 250 mg EUROPHARM SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 250 mg
CIFRAN 250 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 250 250 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 250 mg 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPROCIN 250 mg 250 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPROFLOXACIN 250 mg 250 mg LAROPHARM SRL

CIPROFLOXACINA ALKALOID 250 mg 250 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 250 mg 250 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 250 mg 250 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 2 mg/ml
CIPROBAY® 400 2 mg/ml BAYER HEALTHCARE AG
UFEXIL 2 mg/ml DEMO SA
J01MA02 CIPROFLOXACINUM SOL. PERF. 400 mg/200 ml
CIPRINOL® 400 mg/200 ml KRKA D.D.
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 500 mg
CIFRAN 500 mg RANBAXY UK LIMITED
CIPHIN 500 500 mg ZENTIVA A.S.
CIPRINOL 500 mg 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
CIPRO QUIN® 500 mg ANTIBIOTICE SA
CIPROBAY® 500 500 mg BAYER HEALTHCARE AG
CIPROCIN 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
CIPRODAR 500 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L
CIPROFLOXACINA ALKALOID 500 mg 500 mg ALKALOID D.O.O.
CIPROLEN® 500 mg 500 mg AC HELCOR SRL
CIPROLET 500 mg 500 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
CIPROZONE FORTE 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.
CUMINOL 500 mg 500 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA
SIFLOKS® 500 mg ECZACIBASI ILAC SANAYI VE TICARET AS
J01MA02 CIPROFLOXACINUM COMPR. FILM. 750 mg
CIPRINOL 750 mg 750 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
694. J01MA14 MOXIFLOXACINUM
J01MA14 MOXIFLOXACINUM COMPR. FILM. 400 mg
AVELOX® 400 mg 400 mg BAYER HEALTHCARE AG
J01MA14 MOXIFLOXACINUM SOL. PERF. 400 mg/250 ml
AVELOX® 400 mg/250 ml 400 mg/250 ml BAYER HEALTHCARE AG
695. _
696. J04AB01 CICLOSERINUM
J04AB01 CICLOSERINUM CAPS. 250 mg
CICLOSERINA ANTIBIOTICE 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE S.A.
HELPOCERIN 250 mg HELP PHARMACEUTICALS LTD.
697. J04AB02 RIFAMPICINUM
J04AB02 RIFAMPICINUM CAPS. 150 mg
SINERDOL 150 mg 150 mg ANTIBIOTICE SA
J04AB02 RIFAMPICINUM CAPS. 300 mg
SINERDOL 300 mg 300 mg ANTIBIOTICE SA
698. J04AB04 RIFABUTINUM
J04AB04 RIFABUTINUM CAPS. 150 mg
MYCOBUTIN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
699. J04AB30 CAPREOMYCINUM (4)
J04AB30 CAPREOMYCINUM
700. J04AC01 ISONIAZIDUM
J04AC01 ISONIAZIDUM COMPR. 100 mg
ISONIAZIDA 100 mg 100 mg ANTIBIOTICE SA
J04AC01 ISONIAZIDUM COMPR. 300 mg
ISONIAZIDA 300 mg ANTIBIOTICE SA
J04AC01 ISONIAZIDUM SOL. INJ. 500 mg/10 ml
IZONIAZIDA 500 mg 500 mg/10 ml TERAPIA SA
701. J04AD01 PROTIONAMIDUM
J04AD01 PROTIONAMIDUM COMPR. FILM. 250 mg
PROTIONAMIDA 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA

702. J04AK01 PYRAZINAMIDUM

J04AK01 PYRAZINAMIDUM COMPR. 500 mg
PIRAZINAMIDA ANTIBIOTICE 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE S.A.

703. J04AK02 ETHAMBUTOLUM

J04AK02 ETHAMBUTOLUM COMPR. FILM. 250 mg
ETAMBUTOL 250 mg 250 mg ANTIBIOTICE SA

704. J04AM02 COMBINAȚII (RIFAMPICINUM + IZONIAZIDUM)

J04AM02 COMBINAȚII (RIFAMPICINUM + IZONIAZIDUM) CAPS. 300 mg + 150 mg
SINERDOL ISO 300 mg + 150 mg ANTIBIOTICE SA

(3) SUBLISTA C2-P3: PROGRAMUL NAȚIONAL DE ONCOLOGIE.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

705. G03HA01 CYPROTERONUM Protocol: L025C

G03HA01 CYPROTERONUM COMPR. 50 mg
ANDROCUR 50 mg SCHERING AG

706. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
ENDOXAN® 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V. 200 mg
ENDOXAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
ENDOXAN® 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg
ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

707. L01AA02 CHLORAMBUCILUM

NOTĂ: Indicat în schemele de tratament al limfomului Hodgkin.
Indicat în schemele de tratament ale anumitor forme de limfoame non-Hodgkin.
Indicat în schemele de tratament al leucemiei limfocitare cronice.
Indicat în schemele de tratament a macroglobulinemiei Waldenstrom.
L01AA02 CHLORAMBUCILUM COMPR. FILM. 2 mg
LEUKERAN 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

708. L01AA03 MELPHALANUM

NOTĂ: Indicat în schemele de tratament al mielomului multiplu.
Indicat în schemele de tratament ale adenocarcinomului ovarian avansat.
Indicat în schemele de tratament al cancerului de sân avansat.
Indicat în schemele de tratament a policitemia vera.
L01AA03 MELPHALANUM COMPR. FILM. 2 mg
ALKERAN 2 mg 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

709. L01AA06 IFOSFAMIDUM

L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 1 g
HOLOXAN 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 2 g
HOLOXAN 2 g 2 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 500 mg
HOLOXAN 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

710. L01AB01 BUSULFANUM

NOTĂ: Indicat în schemele de tratament paliativ al fazei cronice în Leucemia Granulocitară Cronică.
Indicat în schemele de tratament a policitemiei vera.
Indicat în schemele de tratament a mielofibrozei și trombocitemiei esențiale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
L01AB01 BUSULFANUM COMPR. FILM. 2 mg
MYLERAN 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

711. _

712. L01AX03 TEMOZOLOMIDUM ** Protocol: L046C

NOTĂ: Tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia și apoi ca monoterapie.

Tratamentul gliomelor maligne, (glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic), care au prezentat

recurență sau progresie după terapia standard.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM CAPS. 100 mg

TEMODAL 100 mg 100 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM CAPS. 20 mg

TEMODAL 20 mg 20 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM CAPS. 250 mg

TEMODAL 250 mg 250 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM CAPS. 5 mg

TEMODAL 5 mg 5 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM

TEMODAL 100 mg 100 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM

TEMODAL 20 mg 20 mg SP EUROPE

L01AX03 TEMOZOLOMIDUM

TEMODAL 5 mg 5 mg SP EUROPE

713. L01AX04 DACARBAZINUM

L01AX04 DACARBAZINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 200 mg

DALTRIZEN® 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.

714. L01BA01 METHOTREXATUM

L01BA01 METHOTREXATUM CONC. PT. SOL. INJ./PERF. 100 mg/ml

METHOTREXAT "EBEWE" 1000 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

METHOTREXAT "EBEWE" 500 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

METHOTREXAT "EBEWE" 5000 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

L01BA01 METHOTREXATUM SOL. INJ./PERF. 10 mg/ml

METHOTREXAT "EBEWE" 50 mg 10 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

L01BA01 METHOTREXATUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 50 mg

ANTIFOLAN® 50 mg 50 mg SINDAN SRL

L01BA01 METHOTREXATUM SOL. INJ. 5 mg/ml

METHOTREXAT "EBEWE" 5 mg 5 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

715. L01BA04 PEMETREXEDUM **** Protocol: L047C

NOTĂ: Tratamentul în asociere cu cisplatină al pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil fără chimioterapie anterioară.

Tratamentul ca monoterapie al pacienților cu cancer pulmonar cu alt tip de celulă decât cu celulă mică, avansat local sau metastazat, după chimioterapie anterioară.

Doze mai mari de 500 mg pe metru pătrat de suprafață corporală nu se vor aproba pentru compensare. Suprafața corporală a pacientului va trebui declarată în dosarul de aprobare.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01BA04 PEMETREXEDUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg

ALIMTA 500 mg 500 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

716. L01BB02 MERCAPTOPURINUM

L01BB02 MERCAPTOPURINUM COMPR. 50 mg

PURI-NETHOL 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

717. L01BB03 TIOGUANINUM

L01BB03 TIOGUANINUM COMPR. 40 mg

LANVIS 40 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

718. L01BB04 CLADRIBINUM

Prescriere limitată: Leucemia cu celule paroase.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01BB04 CLADRIBINUM SOL. INJ. 2 mg/ml

LITAK 2 mg/ml 2 mg/ml LIPOMED GMBH

719. L01BB05 FLUDARABINUM **** Protocol: L048C

NOTĂ: Tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC), cu rezervă medulară suficientă, care nu au răspuns la tratament sau a căror boală a avansat în timpul tratamentului cu o schemă conținând cel puțin un agent alchilant standard sau ulterior acestuia.

L01BB05 FLUDARABINUM COMPR. FILM. 10 mg

FLUDARA® ORAL 10 mg SCHERING AG

720. L01BC01 CYTARABINUM

L01BC01 CYTARABINUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 100 mg

CYTOSAR. 100 mg 100 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

L01BC01 CYTARABINUM SOL. INJ. 20 mg/ml

ALEXAN 20 mg/ml 20 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

L01BC01 CYTARABINUM SUSP. INJ. 50 mg

DEPOCYTE 50 mg 50 mg SKYEPHARMKA PLC

L01BC01 CYTARABINUM SOL. INJ. 50 mg/ml

ALEXAN 50 mg/ml 50 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

721. L01BC02 FLUOROURACILUM

L01BC02 FLUOROURACILUM SOL. PERF./INJ. 250 mg/5 ml

FLUOROSINDAN 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ACTAVIS S.R.L.

L01BC02 FLUOROURACILUM UNGUENT 50 mg/g

EFUDIX 50 mg/g ICN HUNGARY CO. LTD.

L01BC02 FLUOROURACILUM CONC. PT. SOL. INJ./PERF. 50 mg/ml

5-FLUOROURACIL EBEWE 50 mg/ml 50 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

722. L01BC05 GEMCITABINUM **

Prescriere limitată: Terapia asociată a cancerului mamar avansat cu paclitaxelum după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclină.

Terapia asociată a cancerului ovarian epitelial avansat cu carboplatinum la pacientele cu recădere la mai mult de 6 luni după chimioterpia cu derivați de platinum.

Tratamentul de primă intenție al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici, stadiile IIIA sau IIIB sau IV în asociere cu cisplatin.

Tratamentul paliativ al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici avansat local sau metastatic.

Adenocarcinom pancreatic avansat local sau metastatic.

Tratamentul asociat al cancerului vezical avansat local sau metastatic în combinație cu cisplatin.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01BC05 GEMCITABINUM PULB. PT. SOL. PERF. 1 g

GEMCITABINA SINDAN 1 g 1 g ACTAVIS S.R.L.

L01BC05 GEMCITABINUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg

GEMCITABINA SINDAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.

723. L01BC06 CAPECITABINUM

Prescriere limitată: Cancer mamar avansat local sau metastazat după eșecul terapiei anterioare cu un taxan și un derivat de antraciclină.

Cancer mamar avansat local sau metastazat în care terapia cu un derivat de antraciclină nu mai este indicată.

Terapia asociată a cancerului mamar avansat local sau metastazat cu docetaxelum după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclină.

Tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic avansat.

Tratamentul adjuvant al cancerului de colon stadiul III (Dukes C), după rezecția completă a tumorii primare.

NOTĂ: Durata recomandată a tratamentului adjuvant este de 24 de săptămâni; nu se compensează tratamentul cu Capecitabinum pentru cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal.

L01BC06 CAPECITABINUM COMPR. FILM. 150 mg

XELODA 150 mg 150 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

L01BC06 CAPECITABINUM COMPR. FILM. 500 mg

XELODA 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

724. L01BC53 COMBINAȚII (TEGAFUR + URACIL)

L01BC53 COMBINAȚII (TEGAFUR + URACIL) CAPS. 100 mg + 224 mg

UFT 100 mg + 224 mg MERCK KGAA

725. _

726. L01CA02 VINCRISTINUM

L01CA02 VINCRISTINUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. I.V. 1 mg

SINDOVIN 1 mg 1 mg ACTAVIS S.R.L.

727. L01CA04 VINORELBINUM

L01CA04 VINORELBINUM CONC. PT. SOL. INJ./PERF. 10 mg/ml

VINORELBIN EBEWE 10 mg/ml 10 mg/ml EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG

L01CA04 VINORELBINUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml

VINORELBIN ACTAVIS 10 mg/ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

VINORELBIN TEVA 10 mg/ml 10 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS SRL

L01CA04 VINORELBINUM SOL. INJ. 10 mg/ml

NAVELBINE® 10 mg/ml LAB. PIERRE FABRE

Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclină.

Prescriere limitată: Tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic.

L01CA04 VINORELBINUM CAPS. MOI 20 mg

NAVELBINE 20 mg 20 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclină.

Prescriere limitată: Tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic.

L01CA04 VINORELBINUM CAPS. MOI 30 mg

NAVELBINE 30 mg 30 mg PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prescriere limitată: Tratamentul cancerului mamar avansat după eșecul terapiei anterioare cu un derivat de antraciclină.

Prescriere limitată: Tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic.

728. L01CB01 ETOPOSIDUM

L01CB01 ETOPOSIDUM CAPS. MOI 100 mg

VEPESID 100 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

L01CB01 ETOPOSIDUM CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg/5 ml

ETOPOSID "EBEWE" 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

SINTOPOZID 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml ACTAVIS S.R.L.

L01CB01 ETOPOSIDUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 mg/ml

ETOPOSIDE-TEVA 20 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

L01CB01 ETOPOSIDUM CAPS. MOI 50 mg

VEPESID 50 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

729. L01CD01 PACLITAXELUM **

Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant al cancerului mamar cu ganglioni pozitivi administrat secvențial cu un derivat de antraciclină și ciclofosamidă.

Cancer mamar avansat după eșecul terapiei anterioare sau intoleranță la un derivat de antraciclină.

Terapia de linia a doua cancerului ovarian avansat la pacientele cu eșec anterior la chimioterapia cu derivați de platinum.

Cancer pulmonar cu celule altele decât celule mici avansat local sau metastatic.

Terapia asociată a cancerului de sân în stadiu precoce (HER2 pozitiv) cu trastuzumab și care nu sunt eligibili pentru tratament cu un derivat de antraciclină.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01CD01 PACLITAXELUM CONC. PT. SOL. PERF. 6 mg/ml

ONXOL 6 mg/ml 6 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

PACLITAXEL 6 mg/ml 6 mg/ml PHARMEXPRESS S.R.L.

PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml 6 mg/ml EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG

SINDAXEL 6 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

730. L01CD02 DOCETAXELUM ** Protocol: L049C

NOTĂ: Tratamentul adjuvant în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.

Tratamentul în asociere cu doxorubicină, al pacientelor cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

Tratamentul în monoterapie al pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după

eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

Tratamentul în asociere cu trastuzumab, al pacientelor cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Tratamentul în asociere cu capecitabină, al pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

Tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

Tratamentul în asociere cu cisplatină, al pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Tratamentul în asociere cu prednison sau prednisolon, al pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

Tratamentul în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, al pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Tratamentul în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01CD02 DOCETAXELUM CONC. + SOLV. PT. SOL. PERF. 20 mg

TAXOTERE 20 mg 20 mg AVENTIS PHARMA SA

L01CD02 DOCETAXELUM CONC. + SOLV. PT. SOL. PERF. 80 mg

TAXOTERE 80 mg 80 mg AVENTIS PHARMA SA

731. _

732. L01DB01 DOXORUBICINUM

L01DB01 DOXORUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 10 mg

ADRIBLASTINA RD 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.

L01DB01 DOXORUBICINUM CONC. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml

CAELYX 2 mg/ml 2 mg/ml SP EUROPE

Prescriere limitată: Tratamentul ca monoterapie al cancerului mamar metastatic, la paciente cu risc cardiac crescut.

Prescriere limitată: Tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, la paciente care nu au răspuns la regimul chimioterapic de primă linie, cu compuși de platină.

Prescriere limitată: Tratamentul sarcomului Kaposi (SK) corelat cu SIDA (SK-SIDA), la pacienții cu număr mic de limfocite CD4 (< 200 limfocite CD4/mm³) și cu afectare mucocutanată sau viscerală extinsă. Poate fi utilizat în chimioterapia sistemică de primă linie sau în chimioterapia de linia a doua la pacienții cu SK-SIDA la care boala a avansat sau la pacienții cu intoleranță la tratament, la care s-a administrat anterior chimioterapie sistemică combinată, cuprinzând cel puțin două dintre următoarele chimioterapice: alcaloid de vinca, bleomicină și doxorubicină standard (sau altă antraciclină).

L01DB01 DOXORUBICINUM CONC. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml

DOXORUBICIN "EBEWE" 2 mg/ml 2 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

L01DB01 DOXORUBICINUM PULB. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml

SINDROXOCIN 2 mg/ml 2 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

L01DB01 DOXORUBICINUM SOL. INJ. 2 mg/ml

DOXORUBICIN TEVA 2 mg/ml 2 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

L01DB01 DOXORUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 50 mg

ADRIBLASTINA RD 50 mg 50 mg ACTAVIS S.R.L.

733. L01DB03 EPIRUBICINUM

L01DB03 EPIRUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 10 mg

EPISINDAN 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.

FARMORUBICIN RD 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.

L01DB03 EPIRUBICINUM CONC. PT. SOL. INJ. 2 mg/ml

EPIRUBICIN "EBEWE" 2 mg/ml 2 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

L01DB03 EPIRUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 50 mg

EPISINDAN 50 mg 50 mg ACTAVIS S.R.L.

FARMORUBICIN® RD 50 mg 50 mg ACTAVIS S.R.L.

734. L01DB06 IDARUBICINUM

L01DB06 IDARUBICINUM CAPS. 10 mg
ZAVEDOS 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
L01DB06 IDARUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 5 mg
ZAVEDOS 5 mg 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

735. L01DB07 MITOXANTRONUM **

L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml
MITOXANTRONE TEVA 2 mg/ml 2 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS SRL
L01DB07 MITOXANTRONUM SOL. PERF. 20 mg/10 ml
NOVANTRONE 20 mg/10 ml WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. INJ. 2 mg/ml
ONKOTRONE 2 mg/ml BAXTER ONCOLOGY GMBH

736. L01DC01 BLEOMYCINUM SULFAS

L01DC01 BLEOMYCINUM SULFAS LIOF. PT. SOL. INJ. 15 mg
BLEOCIN 15 mg EURO NIPPON KAYAKU GMBH

737. _

738. L01XA01 CISPLATINUM

L01XA01 CISPLATINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 10 mg
SINPLATIN 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/20 ml
CISPLATIN "EBEWE" 10 mg/20 ml 10 mg/20 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
CISPLATIN TEVA 10 mg/20 ml 10 mg/20 ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 1 mg/1 ml
SINPLATIN 1 mg/1 ml 1 mg/1 ml ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 25 mg/50 ml
CISPLATIN "EBEWE" 25 mg/50 ml 25 mg/50 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
L01XA01 CISPLATINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 50 mg
SINPLATIN 50 mg 50 mg ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg/100 ml
CISPLATIN "EBEWE" 50 mg/100 ml 50 mg/100 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

739. L01XA02 CARBOPLATINUM

L01XA02 CARBOPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
CARBOPLATIN "EBEWE" 10 mg/ml 10 mg/ml EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG
CARBOPLATIN ACTAVIS 10 mg/ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml 10 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

740. L01XA03 OXALIPLATINUM

Prescriere limitată: Cancer colorectal metastazat în combinație cu 5-FU și acid folic.

Tratament adjuvant al cancerului de colon stadiul III (Dukes C) în combinație cu 5-FU și acid folic după rezecția completă a tumorii primare.

NOTĂ: Nu se compensează tratamentul cu Oxaliplatinum pentru cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L01XA03 OXALIPLATINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
ELOXATIN 5 mg/ml 5 mg/ml SANOFI-AVENTIS FRANCE
OXALIPLATIN ACTAVIS 5 mg/ml 5 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

NOTĂ: Nu se compensează tratamentul cu Oxaliplatinum pentru cancerul de colon stadiul II (Dukes B) și tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer rectal.

741. _

742. L01XC04 ALEMTUZUMABUM ** Protocol: L024C**

L01XC04 ALEMTUZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABCAMPATH 10 mg/ml 10 mg/ml GENZYME EUROPE BV
L01XC04 ALEMTUZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 30 mg/ml
MABCAMPATH 30 mg/ml 30 mg/ml GENZYME EUROPE BV

743. L01XC02 RITUXIMABUM ** Protocol: L014C**

L01XC02 RITUXIMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABTHERA 100 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

MABTHERA 500 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.
L01XC02 RITUXIMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABTHERA 100 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.
MABTHERA 500 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

744. L01XC03 TRASTUZUMABUM **** Protocol: L026C

NOTĂ: Tratamentul pacienților cu neoplasm de sân metastatic cu HER2 amplificat:

a) ca monoterapie în cazul pacienților tratați cu cel puțin două regimuri chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienții pozitivi la receptorii hormoni trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat

b) în asociere cu Paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au primit chimioterapie pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antracicline.

Herceptin trebuie folosit numai la pacienții ale căror tumori prezintă HER2 amplificat la nivel 3 + , determinat prin imunohistochimie.

Trastuzumab nu trebuie utilizat la pacienți cu o fracție de ejeție ventriculară a ventriculului stâng mai mică de 45% și/sau cu insuficiență cardiacă simptomatică. Funcția cardiacă trebuie testată.

L01XC03 TRASTUZUMABUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 150 mg
HERCEPTIN 150 mg 150 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

745. L01XC06 CETUXIMABUM **** Protocol: L037C

L01XC06 CETUXIMABUM SOL. PERF. 2 mg/ml
ERBITUX 2 mg/ml 2 mg/ml MERCK KGAA
L01XC06 CETUXIMABUM SOL. PERF. 5 mg/ml
ERBITUX 5 mg/ml 5 mg/ml MERCK KGAA
L01XC06 CETUXIMABUM SOL. PERF. 5 mg/ml
ERBITUX 5 mg/ml 5 mg/ml MERCK KGAA

746. L01XC07 BEVACIZUMABUM **** Protocol: L004C

L01XC07 BEVACIZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 25 mg/ml
AVASTIN 25 mg/ml 25 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

747. L01XE01 IMATINIBUM **** Protocol: L008C

L01XE01 IMATINIBUM CAPS. 100 mg
GLIVEC 100 mg 100 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
L01XE01 IMATINIBUM CAPS. 100 mg
GLIVEC 100 mg 100 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
L01XE01 IMATINIBUM CAPS. 100 mg
GLIVEC 100 mg 100 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

748. L01XE03 ERLOTINIBUM **** Protocol: L031C

L01XE03 ERLOTINIBUM COMPR. FILM. 100 mg
TARCEVA 100 mg 100 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L01XE03 ERLOTINIBUM COMPR. FILM. 150 mg
TARCEVA 150 mg 150 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L01XE03 ERLOTINIBUM COMPR. FILM. 25 mg
TARCEVA 25 mg 25 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

749. L01XE04 SUNITINIBUM **** Protocol: L042C

L01XE04 SUNITINIBUM CAPS. 12,5 mg
SUTENT 12,5 mg 12,5 mg PFIZER LIMITED
L01XE04 SUNITINIBUM CAPS. 25 mg
SUTENT 25 mg 25 mg PFIZER LIMITED
L01XE04 SUNITINIBUM CAPS. 50 mg
SUTENT 50 mg 50 mg PFIZER LIMITED

750. L01XE05 SORAFENIBUM **** Protocol: L038C

L01XE05 SORAFENIBUM COMPR. FILM. 200 mg
NEXAVAR 200 mg 200 mg BAYER HEALTHCARE AG

751. L01XE06 DASATINIBUM **** Protocol: L035C

L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 20 mg
SPRYCEL 20 mg 20 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 50 mg
 SPRYCEL 50 mg 50 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
 L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 70 mg
 SPRYCEL 70 mg 70 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
 L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 20 mg
 SPRYCEL 20 mg 20 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
 L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 50 mg
 SPRYCEL 50 mg 50 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
 L01XE06 DASATINIBUM COMPR. FILM. 70 mg
 SPRYCEL 70 mg 70 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

752. _

753. L01XX02 ASPARAGINAZUM

L01XX02 ASPARAGINAZUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 10000ui
 ASPARAGINASE 10000 MEDAC 10000ui MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE
 L01XX02 ASPARAGINAZUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 5000ui
 ASPARAGINASE 5000 MEDAC 5000ui MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE

754. L01XX05 HYDROXYCARBAMIDUM

L01XX05 HYDROXYCARBAMIDUM CAPS. 500 mg
 HYDREA 500 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

755. L01XX11 ESTRAMUSTINUM

L01XX11 ESTRAMUSTINUM CAPS. 140 mg
 ESTRACYT 140 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

756. _

757. L01XX17 TOPOTECAMUM

L01XX17 TOPOTECAMUM PULB.CONC.SOL.PERF. 4 mg
 HYCAMTIN 4 mg 4 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC

758. L01XX19 IRINOTECANUM

L01XX19 IRINOTECANUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 mg/ml
 CAMPTO 100 mg/5 ml 20 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
 IRINOTESIN 20 mg/ml 20 mg/ml ACTAVIS S.R.L.
 L01XX19 IRINOTECANUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 mg/ml
 CAMPTO 100 mg/5 ml 20 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
 IRINOTESIN 20 mg/ml 20 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

759. L01XX32 BORTEZOMIBUM **** Protocol: L012C

L01XX32 BORTEZOMIBUM PULB. PT. SOL. INJ. 3.5 mg
 VELCADE 3,5 mg 3.5 mg JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

760. L02AB01 MEGESTROLUM

L02AB01 MEGESTROLUM COMPR. 160 mg
 MEGESIN 160 mg 160 mg ACTAVIS S.R.L.
 L02AB01 MEGESTROLUM SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
 MEGACE 40 mg/ml BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

761. L02AE02 LEUPRORELINUM **

Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului C) sau metastatic (echivalent stadiului D).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L02AE02 LEUPRORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL. 11.25 mg
 LUCRIN DEPOT 11,25 mg 11.25 mg ABBOTT LABORATORIES S.A.
 L02AE02 LEUPRORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL. 11.25 mg
 ELIGARD 22,5 mg 22.5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
 L02AE02 LEUPRORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL. 11.25 mg
 ELIGARD 22,5 mg 22.5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
 L02AE02 LEUPRORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL. 11.25 mg
 ELIGARD 7,5 mg 7.5 mg ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
 L02AE02 LEUPRORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.
 LUCRIN DEPOT 3,75 mg 3.75 mg ABBOTT LABORATORIES

762. L02AE03 GOSERELINUM **

L02AE03 GOSERELINUM IMPLANT 3.6 mg
ZOLADEx® 3.6 mg ASTRAZENECA UK LTD.

Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3. T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

Prescriere limitată: Cancer de sân hormonodependent avansat local (echivalent cu stadiul III) sau metastatic (echivalent cu stadiul IV) la femei în premenopauză.

763. L02AE04 TRIPTORELINUM **

Prescriere limitată: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3. T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 0.1 mg

DIPHERELINE 0,1 mg 0.1 mg BEAUFOR IPSEN PHARMA

L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL. 11.25 mg

DIPHERELINE® 11,25 mg 11.25 mg BEAUFOR IPSEN PHARMA

L02AE04 TRIPTORELINUM LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. I.M. ELIB. PREL. 3.75 mg

DIPHERELINE® 3,75 mg 3.75 mg BEAUFOR IPSEN PHARMA

764. L02BA01 TAMOXIFENUM

L02BA01 TAMOXIFENUM COMPR. 10 mg

TAMONEPRIN® 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.

TAMOXIFEN 10 TEVA 10 mg PHARMACHEMIE BV

L02BA01 TAMOXIFENUM COMPR. FILM. 10 mg

TAMOXIFEN® 10 HEXAL 10 mg HEXAL AG

765. L02BA03 FULVESTRANTUM ** Protocol: L003C

L02BA03 FULVESTRANTUM SOL. INJ. 250 mg/5 ml

FASLODEX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ASTRAZENECA UK LTD.

766. L02BB01 FLUTAMIDUM

L02BB01 FLUTAMIDUM COMPR. 250 mg

FLUTAN 250 mg MEDOCHEMIE LTD.

FLUTASIN® 250 mg 250 mg ACTAVIS S.R.L.

767. L02BB03 BICALUTAMIDUM

L02BB03 BICALUTAMIDUM COMPR. FILM. 150 mg

CASODEX 150 mg 150 mg ASTRAZENECA UK LTD.

L02BB03 BICALUTAMIDUM COMPR. FILM. 50 mg

CALUMID 50 mg GEDEON RICHTER PLC.

CASODEX 50 mg 50 mg ASTRAZENECA UK LTD.

768. L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDUM

L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDUM COMPR. 250 mg

ROGLUTEN® 250 mg 250 mg ACTAVIS S.R.L.

769. L02BG03 ANASTROZOLUM

L02BG03 ANASTROZOLUM COMPR. FILM. 1 mg

ARIMIDEX 1 mg ACTAVIS S.R.L.

ARIMIDEX 1 mg 1 mg ASTRAZENECA UK LTD.

770. L02BG04 LETROZOLUM

L02BG04 LETROZOLUM COMPR. FILM. 2.5 mg

FEMARA 2,5 mg 2.5 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

771. L02BG06 EXEMESTANUM

L02BG06 EXEMESTANUM DRAJ. 25 mg

AROMASIN 25 mg 25 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

772. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) **

Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice), precum și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienții care primesc terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml

NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

773. L03AA13 PEGFILGRASTIMUM ***

Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

NOTĂ: Pentru indicația mai sus menționată, o doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Pegfilgrastimum este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată ca injecție subcutanată la aproximativ 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA13 PEGFILGRASTIMUM SOL. INJ. 6 mg

NEULASTA 6 mg 6 mg AMGEN EUROPE B.V.

774. L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a *** Protocol: L050C

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 18M ui/0.6 ml

ROFERON A 18M ui/0.6 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 3M ui/0.5 ml

ROFERON A 3M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 4.5M ui/0.5 ml

ROFERON A 4.5M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

L03AB04 INTERFERONUM ALFA 2a SOL. INJ. 9M ui/0.5 ml

ROFERON A 9M ui/0.5 ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

775. L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b *** Protocol: L016C

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu depresie și suicid la unii pacienți. Pacienții cu istoric de ideatie suicidară sau boală depresivă trebuie avertizați de riscuri. Trebuie monitorizat statusul psihiatric în timpul tratamentului.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 18 milioane U.I.

INTRON A 18 milioane U.I. 18 milioane U.I. SP EUROPE

L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 30 milioane U.I.

INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE

INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE

L03AB05 INTERFERONUM ALFA 2b SOL. INJ. PEN MULTIDOZA 60 milioane U.I.

INTRON A 30 milioane U.I. 30 milioane U.I. SP EUROPE

INTRON A 60 milioane U.I. 60 milioane U.I. SP EUROPE

776. _

777. M05BA02 ACIDUM CLODRONICUM **

M05BA02 ACIDUM CLODRONICUM CAPS. 400 mg

BONEFOS® 400 mg 400 mg SCHERING OY (SCHERING AG)

SINDRONAT® 400 mg 400 mg ACTAVIS S.R.L.

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Prescriere limitată: Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică

Prescriere limitată: Mielomul multiplu

M05BA02 ACIDUM CLODRONICUM CONC. PT. SOL. PERF. 60 mg/ml

BONEFOS® 60 mg/ml 60 mg/ml SCHERING OY

Prescriere limitată: Tratamentul hipercalcemiei asociată cancerului

M05BA02 ACIDUM CLODRONICUM COMPR. FILM. 800 mg

BONEFOS® 800 mg 800 mg SCHERING OY

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Prescriere limitată: Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică

Prescriere limitată: Mielomul multiplu

778. M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM **

Prescriere limitată: Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.

Mielomul multiplu.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. PERF. 15 mg

AREDIA® 15 mg 15 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM CONC. PT. SOL. PERF. 15 mg/ml

PAMIDRONAT TORREX 15 mg/ml TORREX CHIESI PHARMA GMBH

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. PT. SOL. PERF. I.V. 30 mg

PAMIREN 30 30 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. PT. SOL. PERF. I.V. 60 mg

PAMIREN 60 60 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

779. M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM **

M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg

BONDRONAT 50 mg 50 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

Prescriere limitată: Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM CONC. PT. SOL. PERF. 6 mg/6 ml

BONDRONAT 6 mg/6 ml 6 mg/6 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

Prescriere limitată: Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Prescriere limitată: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 3 mg/3 ml

BONVIVA 3 mg/3 ml 3 mg/3 ml ROCHE REGISTRATION LTD

780. M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM **

Prescriere limitată: Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM PULB. + SOLV. SOL. PERF. 4 mg

ZOMETA 4 mg 4 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM SOL. PERF. 5 mg/100 ml

ACLASTA 5 mg/100 ml 5 mg/100 ml NOVARTIS EUROPHARM LTD.

781. V03AF01 MESNUM

V03AF01 MESNUM SOL. INJ. 400 mg/4 ml

UROMITEXAN® 400 mg 400 mg/4 ml BAXTER ONCOLOGY GMBH

782. V03AF03 CALCII FOLINAS

V03AF03 CALCII FOLINAS SOL. INJ. 10 mg/ml

FOLCASIN 10 mg/ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

FOLCASIN® 100 mg/10 ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

LEUCOVORIN-TEVA 100 mg/10 ml 10 mg/ml TEVA PHARM. IND. LTD.

LEUCOVORIN-TEVA 50 mg/5 ml 10 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

V03AF03 CALCII FOLINAS SOL. INJ. 10 mg/ml

FOLCASIN 10 mg/ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

FOLCASIN® 100 mg/10 ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

LEUCOVORIN-TEVA 100 mg/10 ml 10 mg/ml TEVA PHARM. IND. LTD.

LEUCOVORIN-TEVA 50 mg/5 ml 10 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

V03AF03 CALCII FOLINAS SOL. INJ./PERF. 10 mg/ml

CALCIUMFOLINAT "EBEWE" 10 mg/ml 10 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

V03AF03 CALCII FOLINAS CAPS. 15 mg

CALCIUM FOLINAT "EBEWE" 15 mg 15 mg EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG

V03AF03 CALCII FOLINAS SOL. INJ. 3 mg/ml

FOLCASIN® 30 mg/10 ml 3 mg/ml ACTAVIS S.R.L.

783. V03AF05 AMIFOSTINUM **

V03AF05 AMIFOSTINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 375 mg
ETHYOL 375 mg SCHERING PLOUGH EUROPE
V03AF05 AMIFOSTINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg
ETHYOL® 500 mg SCHERING PLOUGH EUROPE

(4) SUBLISTA C2-P4: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI NEUROLOGICE. SUBPROGRAMUL DE TRATAMENT AL SCLEROZEI MULTIPLE. Protocol: L002G

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

784. L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a ****

L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a SOL. INJ. 22 µg/0,5 ml
REBIF 22 micrograme 22 µg/0,5 ml SERONO EUROPE LTD.
L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 30 µg (6 mil. UI)
AVONEX 30 µg BIO-SET 30 µg (6 mil. UI) BIOGEN IDEC LIMITED
L03AB07 INTERFERONUM BETA 1a SOL. INJ. 44 µg
REBIF 44 micrograme 44 µg SERONO EUROPE LTD.

785. L03AB08 INTERFERONUM BETA 1B ****

L03AB08 INTERFERONUM BETA 1B PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 250 µg/ml
BETAFERON 250 µg/ml 250 µg/ml BAYER SCHERING AG

786. L03AX13 GLATIRAMER ACETAT ****

L03AX13 GLATIRAMER ACETAT SOL. INJ. 20 mg/ml
COPAXONE 20 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

787. L04AA23 NATALIZUMABUM ****

L04AA23 NATALIZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 mg/ml
TYSABRI 300 mg 20 mg/ml ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD
A fost raportat la acest medicament leucoencefalopatie multifocală progresivă.

788. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

(5) SUBLISTA C2-P5: PROGRAMUL NAȚIONAL DE DIABET ZAHARAT. Protocol: AE01E

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

789. A10AB01 INSULINE UMANE

A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. 100 UI/ml
HUMULIN R 100 UI/ml LILLY FRANCE SAS
A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. 100 UI/ml
HUMULIN R 100 UI/ml LILLY FRANCE SAS
A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. IN CARTUS 100 UI/ml
ACTRAPID PENFILL 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN RAPID 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
ACTRAPID 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN RAPID 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
ACTRAPID 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN RAPID 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AB01 INSULINE UMANE SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100 UI/ml
ACTRAPID NOVOLET 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN RAPID 100 UI/ml OPTISET 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

790. A10AB04 INSULINUM LISPRO **

A10AB04 INSULINUM LISPRO SOL. INJ. 100U/ml
HUMALOG 100 U/ml 100U/ml ELI LILLY NEDERLAND BV

791. A10AB05 INSULINUM ASPART ** Protocol: A016E

A10AB05 INSULINUM ASPART SOL. INJ. IN CARTUS 100U ml
NOVORAPID PENFILL 100 U/ml 100U ml NOVO NORDISK A/S

792. A10AB06 INSULINUM GLULIZINA **

A10AB06 INSULINUM GLULIZINA SOL. INJ. IN CARTUS 100U/ml
APIDRA 100U/ml 100U/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AB06 INSULINUM GLULIZINA SOL. INJ. IN FLACON 100U/ml

APIDRA 100U/ml 100U/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AB06 INSULINUM GLULIZINA SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100U/ml
APIDRA 100U/ml 100U/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

793. A10AC01 INSULINE UMANE

A10AC01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. 100 UI/ml
HUMULIN N 100 UI/ml LILLY FRANCE SAS
A10AC01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100 UI/ml
INSULATARD NOVOLET 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN BASAL 100 UI/ml OPTISET 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AC01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN CARTUS 100 UI/ml
INSULATARD PENFILL 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN BASAL 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AC01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
INSULATARD 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN BASAL 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AC01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
INSULATARD 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
INSUMAN BASAL 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

794. A10AC04 INSULINUM LISPRO ** Protocol: A029E

A10AC04 INSULINUM LISPRO SOL. INJ. 100U/ml
HUMALOG NPL 100 U/ml 100U/ml ELI LILLY NEDERLAND BV

795. A10AD01 INSULINE UMANE

A10AD01 INSULINE UMANE SUSP. INJ.
HUMULIN M3 100 ui/ml LILLY FRANCE S.A.S
A10AD01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100 UI/ml
INSUMAN COMB 25 100 UI/ml OPTISET 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
INSUMAN COMB 50 100 UI/ml OPTISET 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
MIXTARD 30 NOVOLET 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
A10AD01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN CARTUS 100 UI/ml
INSUMAN COMB 25 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
INSUMAN COMB 50 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
MIXTARD 20 PENFILL 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
MIXTARD 30 PENFILL 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
MIXTARD 40 PENFILL 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
A10AD01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
INSUMAN COMB 25 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
INSUMAN COMB 50 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
MIXTARD 30 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S
A10AD01 INSULINE UMANE SUSP. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
INSUMAN COMB 25 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
INSUMAN COMB 50 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
MIXTARD 30 100 UI/ml 100 UI/ml NOVO NORDISK A/S

796. A10AD04 INSULINUM LISPRO ** Protocol: A015E

A10AD04 INSULINUM LISPRO SUSP. INJ. 100U/ml
HUMALOG MIX25 100U/ml ELI LILLY NEDERLAND BV
HUMALOG MIX50 100U/ml ELI LILLY NEDERLAND BV

797. A10AD05 INSULINUM ASPART ** Protocol: A018E

A10AD05 INSULINUM ASPART SUSP. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100UI ml
NOVOMIX 30 FLEXPEN 100UI ml NOVO NORDISK A/S

798. A10AE04 INSULINUM GLARGINE ** Protocol: A024E

A10AE04 INSULINUM GLARGINE SOL. INJ. IN CARTUS 100 UI/ml
LANTUS 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AE04 INSULINUM GLARGINE SOL. INJ. IN FLACON 100 UI/ml
LANTUS 100 UI/ml 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
A10AE04 INSULINUM GLARGINE SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100 UI/ml
LANTUS OptiSet 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

LANTUS SoloStar 100 UI/ml SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

799. A10AE05 INSULINUM DETEMIR ** Protocol: A023E

A10AE05 INSULINUM DETEMIR SOL. INJ. IN CARTUS 100U/ml

LEVEMIR PENFILL 100 U/ml 100U/ml NOVO NORDISK A/S

A10AE05 INSULINUM DETEMIR SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 100U/ml

LEVEMIR FLEXPEN 100 U/ml 100U/ml NOVO NORDISK A/S

800. A10BA02 METFORMINUM

A10BA02 METFORMINUM COMPR. 1000 mg

METFORMIN 1000 mg 1000 mg ARENA GROUP S.A.

A10BA02 METFORMINUM COMPR. FILM. 1000 mg

GLUCOPHAGE 1000 mg 1000 mg MERCK SANTE

METFOGAMMA 1000 mg 1000 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

SIOFOR 1000 1000 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

A10BA02 METFORMINUM COMPR. PT. SOL. ORALĂ 1000 mg

FORMIRAN 1000 mg 1000 mg TERAPIA S.A.

A10BA02 METFORMINUM COMPR. 500 mg

DIGUAN® 500 mg 500 mg ZENTIVA S.A.

METFORMIN 500 mg 500 mg ARENA GROUP SA

A10BA02 METFORMINUM COMPR. ELIB. PREL. 500 mg

GLUCOPHAGE XR 500 mg MERCK SANTE S.A.S.

A10BA02 METFORMINUM COMPR. FILM. 500 mg

DIPIMET 500 mg 500 mg ANTIBIOTICE SA

GLUCOPHAGE 500 500 mg MERCK SANTE

MEGUAN® 500 mg 500 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

METFOGAMMA® 500 500 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

METFORMIN AL 500 500 mg ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

METFORMIN LPH® 500 mg 500 mg LABORMED PHARMA SA

METFORMIN-TEVA 500 mg 500 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.

A10BA02 METFORMINUM COMPR. PT. SOL. ORALĂ 500 mg

FORMIRAN 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.

A10BA02 METFORMINUM COMPR. 850 mg

DIAFORMIN® 850 mg 850 mg TERAPIA SA

METFORMIN 850 mg 850 mg ARENA GROUP SA

A10BA02 METFORMINUM COMPR. FILM. 850 mg

GLUCOPHAGE 850 mg 850 mg MERCK SANTE

MEDIFOR 850 850 mg STD CHEMICALS LTD.

MEGUAN® 850 mg 850 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

METFOGAMMA 850 850 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

METFORMIN AL 850 850 mg ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

METFORMIN LPH® 850 mg 850 mg LABORMED PHARMA SA

METFORMIN-TEVA 850 mg 850 mg TEVA PHARMACEUTICAL S.R.L.

SIOFOR® 850 850 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

A10BA02 METFORMINUM COMPR. PT. SOL. ORALĂ 850 mg

FORMIRAN 850 mg 850 mg TERAPIA S.A.

801. A10BA03 BUFORMINUM

A10BA03 BUFORMINUM DRAJ. RET. 100 mg

SILUBIN RETARD 100 mg DITA IMPORT EXPORT SRL

802. A10BB01 GLIBENCLAMIDUM

A10BB01 GLIBENCLAMIDUM COMPR. 1,75 mg

GLIBENCLAMID ANTIBIOTICE 1,75 mg 1,75 mg ANTIBIOTICE S.A.

A10BB01 GLIBENCLAMIDUM COMPR. 1.75 mg

GLIBENCLAMID LPH 1,75 mg 1.75 mg LABORMED PHARMA SA

GLIBENCLAMID ARENA 1,75 mg 1.75 mg ARENA GROUP SA

MANINIL 1,75 mg 1.75 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

A10BB01 GLIBENCLAMIDUM COMPR. 3,5 mg

GLIBENCLAMID ANTIBIOTICE 3,5 mg 3,5 mg ANTIBIOTICE S.A.

A10BB01 GLIBENCLAMIDUM COMPR. 3.5 mg
GLIBENCLAMID ARENA 3,5 mg 3.5 mg ARENA GROUP SA
GLIBENCLAMID LPH 3,5 mg 3.5 mg LABORMED PHARMA SA
MANINIL 3,5 mg 3.5 mg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP

A10BB01 GLIBENCLAMIDUM COMPR. 5 mg
GLIBENCLAMID 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA

803. A10BB03 TOLBUTAMIDUM

A10BB03 TOLBUTAMIDUM COMPR. 500 mg
TOLBUTAMID 500 mg SINTOFARM SA

804. A10BB07 GLIPIZIDUM

Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A10BB07 GLIPIZIDUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 10 mg
GLUCOTROL XL 10 mg 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
A10BB07 GLIPIZIDUM COMPR. 5 mg
GLIPIZID LPH 5 mg 5 mg LABORMED PHARMA SA
A10BB07 GLIPIZIDUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 5 mg
GLUCOTROL XL 5 mg 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

805. A10BB08 GLIQUIDONUM

Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A10BB08 GLIQUIDONUM COMPR. 30 mg
GLURENORM 30 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

806. A10BB09 GLICLAZIDUM

Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A10BB09 GLICLAZIDUM COMPR. ELIB. MODIF. 30 mg
DIAPREL MR 30 mg LES LABORATOIRES SERVIER
A10BB09 GLICLAZIDUM COMPR. ELIB. PREL. 30 mg
GLICLAZID MR LPH 30 mg 30 mg LABORMED PHARMA SA
A10BB09 GLICLAZIDUM COMPR. 80 mg
DIABREZIDE 80 mg L. MOLTENI
ESQUEL® 80 mg 80 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
GLICLAZID LPH 80 mg LABORMED PHARMA SA
GLIDIET 80 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.
A10BB09 GLICLAZIDUM COMPR. DIVIZ. 80 mg
DIAPREL 80 mg LES LABORATOIRES SERVIER

807. A10BB12 GLIMEPIRIDUM

Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 1 mg
AMYX 1 1 mg ZENTIVA A.S.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 1 mg
AMARYL 1 mg 1 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GLEMPID 1 mg 1 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
GLIME TAD 1 mg 1 mg TAD PHARMA GMBH
GLIMEPIRID LPH 1 mg 1 mg LABORMED PHARMA SA
GLIMERAN 1 mg 1 mg RANBAXY UK LIMITED
GLIPREX 1 mg 1 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
MEGLIMID 1 mg 1 mg KRKA D.D.
OLTAR 1 mg 1 mg BERLIN CHEMIE AG (MENARINI GROUP)
TINERIL 1 mg 1 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 2 mg
AMARYL 2 mg 2 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
AMYX 2 2 mg ZENTIVA A.S.
DIBIGLIM 2 mg 2 mg SANDOZ SRL

GLEMPID 2 mg 2 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
GLIME TAD 2 mg 2 mg TAD PHARMA GMBH
GLIMEPIRID LPH 2 mg 2 mg LABORMED PHARMA SA
GLIMEPIRIDE 2 mg 2 mg ACTAVIS GROUP HF.
GLIMERAN 2 mg 2 mg RANBAXY UK LIMITED
GLIPREX 2 mg 2 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
MEGLIMID 2 mg 2 mg KRKA D.D.
TINERIL 2 mg 2 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 3 mg
AMARYL 3 mg 3 mg AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
AMYX 3 3 mg ZENTIVA A.S.
DIBIGLIM 3 mg 3 mg SANDOZ SRL
GLEMPID 3 mg 3 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
GLIME TAD 3 mg 3 mg TAD PHARMA GMBH
GLIMEPIRID LPH 3 mg 3 mg LABORMED PHARMA SA
GLIMEPIRIDE 3 mg 3 mg ACTAVIS GROUP HF.
GLIMERAN 3 mg 3 mg RANBAXY UK LIMITED
GLIPREX 3 mg 3 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
MEGLIMID 3 mg 3 mg KRKA D.D.
OLTAR 3 mg 3 mg BERLIN CHEMIE AG (MENARINI GROUP)
TINERIL 3 mg 3 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 4 mg
AMYX 4 4 mg ZENTIVA A.S.
GLEMPID 4 mg 4 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
GLIMERAN 4 mg 4 mg RANBAXY UK LIMITED
GLIPREX 4 mg 4 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
MEGLIMID 4 mg 4 mg KRKA D.D.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR. 6 mg
MEGLIMID 6 mg 6 mg KRKA D.D.
A10BB12 GLIMEPIRIDUM COMPR 4 mg
TINERIL 4 mg 4 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

808. A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) Protocol: A027E

Sulfonilurea poate cauza hipoglicemie, în mod particular la vârstnici

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 2,5 mg/400 mg
GLIBOMET® 2,5 mg/400 mg LAB. GUIDOTTI SPA
A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 400 mg + 2.5 mg
GLIFORMIN 400 mg + 2.5 mg LABORMED PHARMA SA
A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) CAPS. 400 mg + 2.5 mg
BIDIAB 400 mg + 2.5 mg ARENA GROUP SA
A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 500 mg/2.5 mg
GLUCOVANCE® 500 mg/2,5 mg 500 mg/2.5 mg MERCK SANTE
A10BD02 COMBINAȚII (GLIBENCLAMIDUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 500 mg/5 mg
GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg 500 mg/5 mg MERCK SANTE

809. A10BD03 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMINUM) *** Protocol: A026E

A10BD03 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 1 mg/500 mg
AVANDAMET 1 mg/500 mg 1 mg/500 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC
A10BD03 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 2 mg/1000 mg
AVANDAMET 2 mg/1000 mg 2 mg/1000 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC
A10BD03 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 2 mg/500 mg
AVANDAMET 2 mg/500 mg 2 mg/500 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC
A10BD03 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 4 mg/1000 mg
AVANDAMET 4 mg/1000 mg 4 mg/1000 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC

810. A10BD04 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM) *** Protocol: A027E

A10BD04 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM) COMPR. FILM. 4 mg/4 mg
AVAGLIM 4 mg/4 mg 4 mg/4 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC

A10BD04 COMBINAȚII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM) COMPR. FILM. 8 mg/4 mg
AVAGLIM 8 mg/4 mg 8 mg/4 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC

811. A10BD05 COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMINUM) *** Protocol: A025E
A10BD05 COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMINUM) COMPR. FILM. 15 mg/850 mg
COMPETACT 15 mg/850 mg TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD

812. A10BF01 ACARBOSUM
A10BF01 ACARBOSUM COMPR. 100 mg
GLUCOBAY® 100 100 mg BAYER HEALTHCARE AG
A10BF01 ACARBOSUM COMPR. 50 mg
GLUCOBAY® 50 50 mg BAYER HEALTHCARE AG

813. A10BG02 ROSIGLITAZONUM *** Protocol: A020E
A10BG02 ROSIGLITAZONUM COMPR. FILM. 4 mg
AVANDIA 4 mg 4 mg SMITHKLINE BEECHAM PLC

814. A10BG03 PIOGLITAZONUM *** Protocol: A020E
A10BG03 PIOGLITAZONUM COMPR. 15 mg
ACTOS 15 mg 15 mg TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD
A10BG03 PIOGLITAZONUM COMPR. 30 mg
ACTOS 30 mg 30 mg TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD
A10BG03 PIOGLITAZONUM COMPR. 45 mg
ACTOS 45 mg 45 mg TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD

815. A10BH01 SITAGLIPTINUM *** Protocol: A022E
A10BH01 SITAGLIPTINUM COMPR. FILM. 100 mg
JANUVIA 100 mg 100 mg MERCK SHARP & DOHME LTD.

816. A10BX02 REPAGLINIDUM
A10BX02 REPAGLINIDUM COMPR. 0.5 mg
NOVONORM 0,5 mg 0.5 mg NOVO NORDISK A/S
A10BX02 REPAGLINIDUM COMPR. 1 mg
NOVONORM 1 mg 1 mg NOVO NORDISK A/S
A10BX02 REPAGLINIDUM COMPR. 2 mg
NOVONORM 2 mg 2 mg NOVO NORDISK A/S

817. A10BX04 EXENATIDUM *** Protocol: A028E
A10BX04 EXENATIDUM SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 10 µg/doza
BYETTA 10 µg/doza 10 µg/doza ELI LILLY NEDERLAND BV
A10BX04 EXENATIDUM SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR PREUMPLUT 5 µg/doza
BYETTA 5 µg/doza 5 µg/doza ELI LILLY NEDERLAND BV

818. A11DA03 BENFOTIAMINUM
A11DA03 BENFOTIAMINUM DRAJ. 50 mg
BENFOGAMMA 50 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

819. A11DBN1 COMBINAȚII **
A11DBN1 COMBINAȚII CAPS. MOI
MILGAMMA® N WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
A11DBN1 COMBINAȚII SOL. INJ.
MILGAMMA® N WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

820. H04AA01 GLUCAGONUM
H04AA01 GLUCAGONUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 1 mg
GLUCAGEN HYPOKIT 1 mg 1 mg NOVO NORDISK A/S

821. _

822. _

823. _

824. _

825. _

826. _

(6) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.1:
HEMOFILIE ȘI TALASEMIE

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

827. V03AC01 DEFEROXAMINUM *(3) Protocol: V001D

V03AC01 DEFEROXAMINUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
DESFERAL 500 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

828. V03AC03 DEFERASIROXUM **** Protocol: V002D

V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 125 mg
EXJADE 125 mg 125 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 250 mg
EXJADE 250 mg 250 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 500 mg
EXJADE 500 mg 500 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

829. _

(7) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.2:
EPIDERMOLIZA BULOASĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

830. D06AA04 TETRACYCLINUM

D06AA04 TETRACYCLINUM UNGUENT 3,00%
TETRACICLINA CLORHIDRAT 3% ANTIBIOTICE SA

831. D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM

D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM CREMĂ 2,00%
FUCIDIN® 2% LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS
D06AX01 ACIDUM FUSIDICUM UNGUENT 2,00%
FUCIDIN® 2% LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

832. D06BA01 SULFADIAZINUM

D06BA01 SULFADIAZINUM CREMĂ 1,00%
DERMAZIN® 1% 1% LEK PHARMACEUTICALS D.D.

833. D07CA01 COMBINAȚII (ACIDUM FUSIDICUM + HYDROCORTISONUM) Protocol: D001L

D07CA01 COMBINAȚII (ACIDUM FUSIDICUM + HYDROCORTISONUM) CREMĂ
FUCIDIN® H LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

834. D07CC01 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07CC01 COMBINAȚII CREMĂ
BELOGENT A & G MED TRADING S.R.L.
DIPROGENTA® SCHERING PLOUGH EUROPE
TRIDERM® SCHERING PLOUGH EUROPE
D07CC01 COMBINAȚII UNGUENT
BELOGENT A & G MED TRADING S.R.L.
DIPROGENTA® SCHERING PLOUGH EUROPE
TRIDERM SCHERING PLOUGH EUROPE

835. _

836. J01AA07 TETRACYCLINUM

J01AA07 TETRACYCLINUM CAPS. 250 mg
TETRACICLINA 250 mg 250 mg EUROPHARM SA
TETRACICLINA SANDOZ 250 mg 250 mg SANDOZ SRL

837. _

838. N03AB02 PHENYTOINUM

N03AB02 PHENYTOINUM COMPR. 100 mg
FENITOIN 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
N03AB02 PHENYTOINUM SOL. INJ. 50 mg/ml
PHENHYDAN® SOLUȚIE INJECTABILĂ 50 mg/ml DESITIN

(8) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.3:
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

839. C02KX01 BOSENTANUM ** Protocol: CI01I

C02KX01 BOSENTANUM COMPR. FILM. 125 mg
TRACLEER 125 mg 125 mg ACTELION REGISTRATION LTD.

Bosentanum este un medicament care nu trebuie administrat la gravide. Sarcina trebuie evitată timp de
trei luni după întreruperea tratamentului.

840. G04BE03 SILDENAFILUM ** Protocol: CI01I

G04BE03 SILDENAFILUM COMPR. FILM. 20 mg
REVATIO 20 mg 20 mg PFIZER LTD.

(9) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.4: MUCOVISCIDOZA

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

841. J01FA09 CLARITHROMYCINUM

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 125 mg/5 ml

FROMILID® 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml KRKA D.D.

KLABAX 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml TERAPIA S.A.

KLACID® 125 mg/5 ml ABBOTT SPA

LEKOKLAR 125 mg/5 ml 125 mg/5 ml SANDOZ S.R.L.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 250 mg

CLAR 250 250 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.

CLARITROMICINA 250 mg 250 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FROMILID 250 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

KLABAX 250 mg 250 mg TERAPIA S.A.

KLACID® 250 mg ABBOTT SPA

KLERIMED® 250 250 mg MEDOCHEMIE LTD.

LEKOKLAR® 250 mg 250 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 250 mg/5 ml

KLABAX 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml TERAPIA S.A.

LEKOKLAR 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml SANDOZ SRL

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. 500 mg

CLAR 500 500 mg MEDICAROM GROUP S.R.L.

CLARITROMICINA 500 mg 500 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FROMILID 500 500 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

KLABAX 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.

KLERIMED® 500 500 mg MEDOCHEMIE LTD.

LEKOKLAR® 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. MODIF. 500 mg

KLABAX MR 500 mg 500 mg TERAPIA S.A.

LEKOKLAR XL 500 mg 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 500 mg

FROMILID® UNO 500 mg KRKA D.D.

KLACID SR 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

J01FA09 CLARITHROMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg

KLACID I.V. 500 mg ABBOTT LABORATORIES LTD.

842. J01GB01 TOBRAMYCINUM **

J01GB01 TOBRAMYCINUM SOL. INHAL. 300 mg/5 ml

TOBI® 300 mg/5 ml NOVARTIS PHARMA GMBH

Prescriere limitată: Infecții cu agent patogen sensibil confirmat pentru acest tip de antibiotic.

843. R05CB13 DORNAZA ALFA **

R05CB13 DORNAZA ALFA SOL. INHAL. 1 mg/ml

PULMOZYME 1 mg/ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

(10) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.5: BOLI NEUROLOGICE DEGENERATIVE/INFLAMATORII (POLIRADICULONEVRITA PRIMITIVĂ, POLINEUROPATIE INFLAMATORIE CRONICĂ DEMIELINIZANTĂ, SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ) ȘI MIASTENIA GRAVIS

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

844. N07XX02 RILUZOLUM ** Protocol: N024G

N07XX02 RILUZOLUM COMPR. FILM. 50 mg

RILUTEK 50 mg 50 mg AVENTIS PHARMA SA

845. _

(11) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.6: OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

846. M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM Protocol: M002Q

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. PERF. 15 mg

AREDIA® 15 mg 15 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM CONC. PT. SOL. PERF. 15 mg/ml

PAMIDRONAT TORREX 15 mg/ml TORREX CHIESI PHARMA GMBH

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. PT. SOL. PERF. I.V. 30 mg

PAMIREN 30 30 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

M05BA03 ACIDUM PAMIDRONICUM LIOF. PT. SOL. PERF. I.V. 60 mg

PAMIREN 60 60 mg DR. REDDY'S LABORATORIES

(12) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.7: SINDROM PRADER WILLI

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

847. H01AC01 SOMATROPINUM ** Protocol: H011Q

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 10 mg/1.5 ml

NORDITROPIN SIMPLEX x 10 mg/1,5 ml 10 mg/1.5 ml NOVO NORDISK A/S

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 10 mg/2 ml

NUTROPINAq 10 mg/2 ml 10 mg/2 ml IPSEN LIMITED

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 3,3 mg/ml

OMNITROPE 3,3 mg/ml 3,3 mg/ml SANDOZ GMBH

H01AC01 SOMATROPINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 4 mg (12ui)

ZOMACTON 4 mg (12ui) FERING GMBH

H01AC01 SOMATROPINUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 5.3 mg/ml (16ui)

GENOTROPIN® 16 ui (5,3 mg) 5.3 mg/ml (16ui) PFIZER EUROPE MA EEIG

H01AC01 SOMATROPINUM SOL. INJ. 5 mg/1.5 ml

NORDITROPIN SIMPLEXx 5 mg/1,5 ml 5 mg/1.5 ml NOVO NORDISK A/S

(13) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.8: BOALA FABRY

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

848. A16AB04 AGALSIDASUM BETA ** Protocol: A014E

A16AB04 AGALSIDASUM BETA PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 35 mg

FABRAZYME 35 mg 35 mg GENZYME EUROPE BV

(14) SUBLISTA C2-P6: PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMOFILIE, TALASEMIE ȘI ALTE BOLI RARE. P6.9: BOALA POMPE

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

849. A16AB07 ALGLUCOSIDASUM ALPHA ** Protocol: A030Q

A16AB07 ALGLUCOSIDASUM ALPHA PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg

MYOZYME 50 mg 50 mg GENZYME EUROPE B.V.

(15) SUBLISTA C2-P7: PROGRAMUL NAȚIONAL DE BOLI ENDOCRINE. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ, GUȘĂ DATORATĂ CARENȚEI DE IOD ȘI PROLIFERĂRII MALIGNE

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

850. A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM

A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 0.1 mg/ml

TACHYSTIN 0.1 mg/ml CHAUVIN ANKERPHARM GMBH

A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 1 mg/ml

A.T. 10® 1 mg/ml MERCK KGAA

851. A11CC03 ALFACALCIDOLUM

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.25 µg

ALPHA D3 0,25 µg 0.25 µg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.50 µg

ALPHA D3 0.50 µg 0.50 µg TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

852. A11CC04 CALCITRIOLUM

A11CC04 CALCITRIOLUM CAPS. MOI 0.25 µg

ROCALTRON 0.25 µg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

853. G03CA03 ESTRADIOLUM

Prescriere limitată: Utilizat în simptomele caracteristice post-menopauzei, în cazul în care terapia estrogenică în doze reduse a demonstrat intoleranță la administrarea orală cu estrogeni.

Această limitare este valabilă doar pentru formele farmaceutice Sistem terapeutic transdermic și plasture

transdermic.

NOTĂ: Estradiol trebuie folosit împreună cu un progestativ oral la femeile nehisterectomizate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03CA03 ESTRADIOLUM GEL 0.06%

OESTROGEL® 0.06% LAB. BESINS INTERNATIONAL

G03CA03 ESTRADIOLUM GEL 0.1%

ESTREVA® 0.1% LAB. THERAMEX

G03CA03 ESTRADIOLUM COMPR. FILM. 1 mg

ESTROFEM 1 mg 1 mg NOVO NORDISK A/S

G03CA03 ESTRADIOLUM COMPR. VAG. 25 µg

VAGIFEM 25 µg NOVO NORDISK A/S

G03CA03 ESTRADIOLUM IMPLANT 25 mg

RISELLE 25 mg 25 mg ORGANON NV

G03CA03 ESTRADIOLUM PLASTURE TRANSDERM. 50 µg/24ore

CLIMARA 50 µg/24ore SCHERING AG

854. G03DC05 TIBOLONUM Protocol: G007N

G03DC05 TIBOLONUM COMPR. 2,5 mg

LADYBON 2,5 mg ZENTIVA A.S.

G03DC05 TIBOLONUM COMPR. 2.5 mg

LIVIAL® 2,5 mg 2.5 mg ORGANON NV

855. G03FA15 ESTRADIOLUMVALERAT + DIENOGEST Protocol: G002N

G03FA15 ESTRADIOLUMVALERAT + DIENOGEST DRAJ.

KLIMODIEN SCHERING AG

856. G03XC01 RALOXIFENUM

G03XC01 RALOXIFENUM COMPR. FILM. 60 mg

EVISTA 60 mg 60 mg ELI LILLY NEDERLAND BV

857. H01AB01 TIREOTROPINUM ALFA

Prescriere limitată: Anterior administrării iodului radioactiv pentru tratamentul carcinomului tiroidian diferențiat posttiroidectomie totală.

H01AB01 TIREOTROPINUM ALFA PULB. PT. SOL. INJ. 0.9 mg

THYROGEN 0,9 mg 0.9 mg GENZYME EUROPE BV

858. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 125 mg

LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 125 mg/2 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg

MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 20 mg

LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 250 mg/4 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg

MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg

LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 40 mg/1 ml

SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg

MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg

LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 mg/7.8 ml

SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

859. H03AA01 LEVOTHYROXINUM

H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 100 µg

EUTHYROX® 100 100 µg MERCK KGAA
L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE 100 µg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 200 µg
EUTHYROX® 200 200 µg MERCK KGAA
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 25 µg
EUTHYROX® 25 25 µg MERCK KGAA
H03AA01 LEVOTHYROXINUM COMPR. 50 µg
EUTHYROX® 50 50 µg MERCK KGAA
L-THYROXIN 50 50 µg BERLIN CHEMIE AG MENARINI GROUP
860. H03AAN1 LEVOTHYROXINUM + KALII IODIDUM
H03AAN1 LEVOTHYROXINUM + KALII IODIDUM COMPR.
JODTHYROX® 100/130,8 MERCK KGAA
861. H03BB02 THIAMAZOLUM
H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 10 mg
THYROZOL® 10 mg 10 mg MERCK KGAA
H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 20 mg
THYROZOL® 20 mg 20 mg MERCK KGAA
H03BB02 THIAMAZOLUM COMPR. FILM. 5 mg
THYROZOL® 5 mg 5 mg MERCK KGAA
862. H03CA01 KALII IODIDUM
H03CA01 KALII IODIDUM COMPR. 100 µg
JODID 100 100 µg MERCK KGAA
H03CA01 KALII IODIDUM COMPR. 200 µg
JODID 200 200 µg MERCK KGAA
863. H05AA02 TERIPARATIDUM ** Protocol: M003M
H05AA02 TERIPARATIDUM SOL. INJ. 20 µg/80 µg
FORSTEO 20 µg/80 µg 20 µg/80 µg ELI LILLY NEDERLAND BV
864. H05BA01 CALCITONINUM (SOMON)
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 100UI
TONOCALCIN 100 UI 100UI ALFA WASSERMANN SPA
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SPRAY NAZ., SOL. 100 ui/doza
NYLEX 100 UI/doza 100 UI/doza PHARMACEUTICAL IND. PROEL EPAM. G.CORONIS SA
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 100 UI/ml
NYLEX® 100 UI/ml PROEL E.P. CORONIS SA
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SPRAY NAZAL-SOL. 200 UI/doza
MIACALCIC® NASAL 200 200 ui/doza NOVARTIS PHARMA GMBH
NYLEX® 200 UI/doza PROEL E.P. CORONIS SA
H05BA01 CALCITONINUM (SOMON) SOL. INJ. 50 ui/ml
MIACALCIC® 50 ui/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
865. M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM ** Protocol: M003M
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 10 mg
FOSAMAX 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 70 mg
TEVA NAT 70 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 70 mg
FOSAMAX 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.
866. M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM ** Protocol: M003M
M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 3 mg/3 ml
BONVIVA 3 mg/3 ml 3 mg/3 ml ROCHE REGISTRATION LTD
M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM CONC. PT. SOL. PERF.
BONDRONAT 6 mg/6 ml 6 mg/6 ml ROCHE REGISTRATION L
M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM.
BONDRONAT 50 mg 50 mg ROCHE REGISTRATION L
M05BA06 ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM.
BONDRONAT 50 mg 50 mg ROCHE REGISTRATION L
867. M05BA07 ACIDUM RISEDRONICUM ** Protocol: M003M

M05BA07 ACIDUM RISEDRONICUM COMPR. FILM. 35 mg
ACTONEL® SAPTAMANAL 35 mg AVENTIS PHARMA AB
RISENDROS 35 mg 35 mg ZENTIVA A.S.

868. M05BB03 COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) ** Protocol: M003M
M05BB03 COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) COMPR. 70 mg/2800UI
FOSAVANCE 70 mg/2800UI 70 mg/2800UI MERCK SHARP & DOHME LTD.

869. M05BX03 STRONTIUM RANELATUM
M05BX03 STRONTIUM RANELATUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 2 g
OSSEOR 2 g 2 g LES LAB. SERVIER

870. _

871. _

872. M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM ** Protocol: M001M
M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM SOL. PERF. 5 mg/100 ml
ACLASTA 5 mg/100 ml 5 mg/100 ml NOVARTIS EUROPHARM LTD.
M05BA08 ACIDUM ZOLEDRONICUM PULB. + SOLV. SOL. PERF.
ZOMETA 4 mg 4 mg NOVARTIS EUROPHARM L
1218 H03BB01 CARBIMAZOLUM
H03BB01 CARBIMAZOLUM COMPR. FILM. 5 mg
CARBIMAZOLE 5 5 mg REMEDICA LTD.

(16) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE
ORIGINE UMANĂ. P9.1: TRANSPLANT MEDULAR
DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

873. A04AA01 ONDANSETRONUM **
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ.
OSETRON 4 mg 2 mg/ml DR. REDDY'S LABORATO
OSETRON 8 mg 2 mg/ml DR. REDDY'S LABORATORIES
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 2 mg/ml
EMESET 4 mg/2 ml 2 mg/ml CIPLA (UK) LIMITED
EMESET 8 mg/4 ml 2 mg/ml CIPLA (UK) LIMITED
A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 4 mg
ONDANSETRON TEVA 4 mg 4 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
ONDANTOR 4 mg 4 mg SANDOZ SRL
OSETRON 4 mg 4 mg DR. REDDY'S LABORATORIES
SETRONON 4 mg 4 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZOFRAN 4 mg 4 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.
A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 4 mg
ONDARAN MD 4 mg 4 mg RANBAXY UK LTD.
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ. 4 mg/2 ml
ZOFRAN 4 mg/2 ml 4 mg/2 ml GLAXO WELLCOME UK LIMITED
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 4 mg/2 ml
SETRONON 4 mg/2 ml 4 mg/2 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. FILM. 8 mg
ONDANSETRON TEVA 8 mg 8 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
ONDANTOR 8 mg 8 mg SANDOZ SRL
OSETRON 8 mg 8 mg DR. REDDY'S LABORATORIES (UK) LTD
SETRONON 8 mg 8 mg PLIVA LJUBLJANA D.O.O.
ZOFRAN 8 mg 8 mg GLAXO WELLCOME UK LTD.
A04AA01 ONDANSETRONUM COMPR. ORODISPERSABILE 8 mg
ONDARAN MD 8 mg 8 mg RANBAXY UK LIMITED
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ. 8 mg/4 ml
ZOFRAN 8 mg/4 ml 8 mg/4 ml GLAXO WELLCOME UK LIMITED
A04AA01 ONDANSETRONUM SOL. INJ./PERF. 8 mg/4 ml
SETRONON 8 mg/4 ml 8 mg/4 ml PLIVA LJUBLJANA D.O.O.

874. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

NOTĂ: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 250 mg

URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH

URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

875. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml

CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml

CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

876. —

877. —

▶(la data 10-mai-2012 alin. (16), punctul 878. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶(la data 10-mai-2012 alin. (16), punctul 879. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

880. J01CR03 TICARCILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM

J01CR03 TICARCILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 3.2 g

TIMENTIN 3,2 g 3.2 g BEECHAM GROUP PLC

881. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM

J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.

TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

882. J01DH02 MEROPENEMUM

J01DH02 MEROPENEMUM PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF. 1 g

MERONEM IV 1 g 1 g ASTRAZENECA UK LTD.

J01DH02 MEROPENEMUM PULB. PT. SOL. INJ. I.V./PERF. 500 mg

MERONEM IV 500 mg 500 mg ASTRAZENECA UK LTD.

883. J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM

J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM PULB. PT. SOL. PERF.

TIENAM I.V. MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

884. J01XA01 VANCOMYCINUM

J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 1 g

VANCOMYCIN TEVA 1 g TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY

J01XA01 VANCOMYCINUM PULB.LIOF.PT.SOL.PERF./INJ 1 g

EDICIN 1 g LEK PHARMACEUTICALS D.D.

J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 500 mg

VANCOMYCIN TEVA 500 mg TEVA PHARM. WORKS PRIVATE LTD. COMPANY

J01XA01 VANCOMYCINUM LIOF. PT. SOL. PERF./INJ. 500 mg

EDICIN 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.

885. J01XA02 TEICOPLANINUM

J01XA02 TEICOPLANINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 400 mg

TARGOCID® 400 mg 400 mg AVENTIS PHARMA LTD.

886. —

887. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml

ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg

ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

888. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.

Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg

DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS
MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.
DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
889. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.
890. J02AC04 POSACONAZOLUM **
Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie pentru LAM sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive.
Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedură de transplant medular și aflați sub terapie imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive.
J02AC04 POSACONAZOLUM SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml 40 mg/ml SP EUROPE
891. J02AX04 CASPOFUNGINUM ** Protocol: J010D

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg
CANCIDAS 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD
J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 70 mg
CANCIDAS 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

892. _

893. J05AB01 ACICLOVIRUM

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA
EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg TERAPIA SA
CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.
LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg
VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg
ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

894. J05AB11 VALACYCLOVIRUM

J05AB11 VALACYCLOVIRUM COMPR. FILM. 500 mg
VALTREX 500 mg 500 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

895. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromisi.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg
VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

896. _

897. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
ENDOXAN® 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V. 200 mg
ENDOXAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
ENDOXAN® 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg
ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

898. L01AA03 MELPHALANUM

L01AA03 MELPHALANUM COMPR. FILM. 2 mg
ALKERAN 2 mg 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

899. L01AA06 IFOSFAMIDUM

L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 1 g
HOLOXAN 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 2 g
HOLOXAN 2 g 2 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA06 IFOSFAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF. 500 mg
HOLOXAN 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

900. L01AB01 BUSULFANUM

L01AB01 BUSULFANUM COMPR. FILM. 2 mg
MYLERAN 2 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

901. L01BA01 METHOTREXATUM

L01BA01 METHOTREXATUM CONC. PT. SOL. INJ./PERF. 100 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 1000 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
METHOTREXAT "EBEWE" 500 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
METHOTREXAT "EBEWE" 5000 mg 100 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
L01BA01 METHOTREXATUM SOL. INJ./PERF. 10 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 50 mg 10 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
L01BA01 METHOTREXATUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 50 mg
ANTIFOLAN® 50 mg 50 mg SINDAN SRL
L01BA01 METHOTREXATUM SOL. INJ. 5 mg/ml
METHOTREXAT "EBEWE" 5 mg 5 mg/ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

902. L01BB05 FLUDARABINUM

L01BB05 FLUDARABINUM COMPR. FILM. 10 mg
FLUDARA® ORAL 10 mg SCHERING AG
L01BB05 FLUDARABINUM LIOF. PT. SOL. INJ./PERF. 50 mg
FLUDARA 50 mg SCHERING AG

903. L01CB01 ETOPOSIDUM

L01CB01 ETOPOSIDUM CAPS. MOI 100 mg
VEPESID 100 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT
L01CB01 ETOPOSIDUM CONC. PT. SOL. PERF. 100 mg/5 ml
ETOPOSID "EBEWE" 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
SINTOPOZID 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml ACTAVIS S.R.L.
L01CB01 ETOPOSIDUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 mg/ml
ETOPOSIDE-TEVA 20 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
L01CB01 ETOPOSIDUM CAPS. MOI 50 mg
VEPESID 50 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

904. L01DB06 IDARUBICINUM

L01DB06 IDARUBICINUM CAPS. 10 mg
ZAVEDOS 10 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
L01DB06 IDARUBICINUM LIOF. PT. SOL. INJ. 5 mg
ZAVEDOS 5 mg 5 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

905. L01DB07 MITOXANTRONUM **

L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. PERF. 2 mg/ml
MITOXANTRONE TEVA 2 mg/ml 2 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS SRL
L01DB07 MITOXANTRONUM SOL. PERF. 20 mg/10 ml
NOVANTRONE 20 mg/10 ml WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
L01DB07 MITOXANTRONUM CONC. PT. SOL. INJ. 2 mg/ml
ONKOTRONE 2 mg/ml BAXTER ONCOLOGY GMBH

906. L01XA01 CISPLATINUM

L01XA01 CISPLATINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 10 mg
SINPLATIN 10 mg 10 mg ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/20 ml
CISPLATIN "EBEWE" 10 mg/20 ml 10 mg/20 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
CISPLATIN TEVA 10 mg/20 ml 10 mg/20 ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 1 mg/1 ml
SINPLATIN 1 mg/1 ml 1 mg/1 ml ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 25 mg/50 ml
CISPLATIN "EBEWE" 25 mg/50 ml 25 mg/50 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG
L01XA01 CISPLATINUM LIOF. PT. SOL. PERF. 50 mg
SINPLATIN 50 mg 50 mg ACTAVIS S.R.L.
L01XA01 CISPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg/100 ml
CISPLATIN "EBEWE" 50 mg/100 ml 50 mg/100 ml EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG

907. L01XA02 CARBOPLATINUM

L01XA02 CARBOPLATINUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
CARBOPLATIN "EBEWE" 10 mg/ml 10 mg/ml EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG KG
CARBOPLATIN ACTAVIS 10 mg/ml 10 mg/ml ACTAVIS S.R.L.
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml 10 mg/ml TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

908. L01XC04 ALEMTUZUMABUM **

L01XC04 ALEMTUZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABCAMPATH 10 mg/ml 10 mg/ml GENZYME EUROPE BV
L01XC04 ALEMTUZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 30 mg/ml
MABCAMPATH 30 mg/ml 30 mg/ml GENZYME EUROPE BV

909. L01XC02 RITUXIMABUM **

L01XC02 RITUXIMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 10 mg/ml
MABTHERA 100 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.
MABTHERA 500 mg 10 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

910. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) **

Prescriere limitată: Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică standard pentru bolile maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice), precum și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienții care primesc terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

911. L04AA01 CICLOSPORINUM

Prescriere limitată: Managementul reiectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg
EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

912. _

913. L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Tratamentul reiectului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 0,5 mg
ADVAGRAF 0,5 mg 0,5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 0.5 mg
PROGRAF® 0,5 mg 0.5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 1 mg
PROGRAF® 1 mg 1 mg ASTELLAS IRELAND CO. LTD.
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 1 mg
ADVAGRAF 1 mg 1 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 5 mg
PROGRAF® 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 5 mg
ADVAGRAF 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
PROGRAF® 5 mg/ml 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA GMBH

914. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg
MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg
CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg
MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg
MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

915. L04AA08 DACLIZUMABUM **

L04AA08 DACLIZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
ZENAPAX 5 mg/ml 5 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

916. L04AA10 SIROLIMUS **

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA10 SIROLIMUS COMPR. FILM. 1 mg
RAPAMUNE 1 mg 1 mg WYETH EUROPA LTD.

917. L04AA11 ETANERCEPTUM **

L04AA11 ETANERCEPTUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 25 mg
ENBREL 25 mg 25 mg WYETH EUROPA LIMITED
L04AA11 ETANERCEPTUM SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 mg
ENBREL 50 mg 50 mg WYETH EUROPA LIMITED

918. N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. MODIF. 100 mg
TRAMADOLOR® 100 ID 100 mg HEXAL AG
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg
NOAX UNO 100 mg 100 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED
TRALGIT SR 100 100 mg ZENTIVA AS
TRAMADOL® RETARD 100 mg KRKA D.D.
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg
MABRON 100 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute
N02AX02 TRAMADOLUM SUPOZ. 100 mg
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
TRAMADOL 100 mg KRKA D.D.
TRAMAG 100 100 mg MAGISTRA C&C
TRAMAL® 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
TRALGIT 100 100 mg/2 ml ZENTIVA A.S.

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute

N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL. 100 mg/ml

TRALGIT 100 mg/ml ZENTIVA A.S.

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

TRADOLAN 100 mg/ml LANNACHER HEILMITTEL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg

TRALGIT SR 150 150 mg ZENTIVA AS

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 150 mg

TRAMADOL RETARD 150 mg 150 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

TRAMAL RETARD 150 mg 150 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg

NOAX UNO 200 mg 200 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED

TRALGIT SR 200 200 mg ZENTIVA AS

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg

TRAMADOL RETARD 200 mg 200 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

TRAMAL RETARD 200 mg 200 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 300 mg

NOAX UNO 300 mg 300 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED

N02AX02 TRAMADOLUM CAPS. 50 mg

K-ALMA® 50 mg ANTIBIOTICE SA

MABRON 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.

TRALGIT 50 50 mg ZENTIVA A.S.

TRAMACALM 50 mg AC HELCOR SRL

TRAMADOL 50 mg KRKA D.D.

TRAMADOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA

TRAMADOL AL 50 50 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG

TRAMADOL ARENA 50 mg ARENA GROUP S.A.

TRAMAL® 50 mg GRUNENTHAL GMBH

URGENDOL 50 mg MEDICAROM GROUP SRL

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. 50 mg

TRAMADOL 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.

TRAMADOL EEL 50 mg BIO EEL SRL

TRAMAG 50 50 mg MAGISTRA C&C

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. 50 mg

TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg

TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml

TRALGIT 50 50 mg/ml ZENTIVA A.S.

TRAMADOL 50 mg/ml KRKA D.D.

TRAMADOL® AL 100 Fiole 50 mg/ml ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG

TRAMAL® 100 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH

TRAMAL® 50 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH

URGENDOL 50 mg/ml MEDICAROM GROUP SRL

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute

N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL.

TRAMADOL AL PICĂTURI ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG

N02AX02 TRAMADOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 100 mg/ml

TRAMAL® 100 mg/ml GRUNENTHAL GMBH

919. R05CB13 DORNAZA ALFA **

R05CB13 DORNAZA ALFA SOL. INHAL. 1 mg/ml

PULMOZYME 1 mg/ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

920. V03AC03 DEFERASIROXUM **

V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 125 mg

EXJADE 125 mg 125 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 250 mg
EXJADE 250 mg 250 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.
V03AC03 DEFERASIROXUM COMPR. DISP. 500 mg
EXJADE 500 mg 500 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

921. V03AF01 MESNUM

V03AF01 MESNUM SOL. INJ. 400 mg/4 ml
UROMITEXAN® 400 mg 400 mg/4 ml BAXTER ONCOLOGY GMBH

(17) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ. P9.2: TRANSPLANT DE CORD

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

922. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml
CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

923. B05AA06 POLYGELINUM

B05AA06 POLYGELINUM SOL. PERF. 3.5%
HAEMACCEL 3.5% THERASELECT GMBH

924. C01CA24 EPINEPHRINUM

C01CA24 EPINEPHRINUM SOL. INJ. 1 mg/ml
ADRENALINA 1 mg 1 mg/ml TERAPIA SA

925. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM

J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.
TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

926. J01DD12 CEFOPERAZONUM

J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g
LYZONE 1 g 1 g MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF 1 g 1 g MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 2 g
LYZONE 2 g 2 g MEDICAROM GROUP S.R.L.
MEDOCEF 2 g 2 g MEDOCHEMIE LTD.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ. 500 mg
CEFOZON 500 mg 500 mg E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
J01DD12 CEFOPERAZONUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF.I.M./I.V. 1 g
CEFOZON 1 g 1 g E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

927. J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM

J01DH51 IMIPENEMUM + CILASTATINUM PULB. PT. SOL. PERF.
TIENAM I.V. MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.

928. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml
ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg
ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

929. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg
DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS
MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.
DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
930. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.
931. _
932. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **
Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.
J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg
VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL
933. L04AA01 CICLOSPORINUM
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

934. _

935. L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 0,5 mg
ADVAGRAF 0,5 mg 0,5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 0.5 mg
PROGRAF® 0,5 mg 0.5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 1 mg
PROGRAF® 1 mg 1 mg ASTELLAS IRELAND CO. LTD.
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 1 mg
ADVAGRAF 1 mg 1 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 5 mg
PROGRAF® 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 5 mg
ADVAGRAF 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
PROGRAF® 5 mg/ml 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA GMBH
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant cardiac

936. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg
MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg
CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg
MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg
MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen cardiac.

(18) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ÎESUTURI ȘI CELULE DE

ORIGINE UMANĂ. P9.3 TRANSPLANT HEPATIC

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

937. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

NOTĂ: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 250 mg

URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH

URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

938. B01AB05 ENOXAPARINUM

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml

CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml

CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml

CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 8000ui anti-Xa/0.8 ml

CLEXANE 8000ui anti-Xa/0.8 ml 8000ui anti-Xa/0.8 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml

CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml

CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml

CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

939. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml

CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml

CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

940. B01AC11 ILOPROSTUM **

B01AC11 ILOPROSTUM CONC. PT. SOL. PERF. 20 µg/ml

ILOMEDIN® 20 20 µg/ml SCHERING AG

941. B01AD02 ALTEPLASUM **

B01AD02 ALTEPLASUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 50 mg

ACTILYSE 50 mg BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH

942. _

943. _

944. C03EB01 COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM + FUROSEMIDUM)

Electrolitiții serici trebuie să fie verificați periodic.

C03EB01 COMBINAȚII (SPIRONOLACTONUM + FUROSEMIDUM) CAPS.

DIUREX 50 TERAPIA SA

945. H01BA02 DESMOPRESSINUM

H01BA02 DESMOPRESSINUM

MINIRIN 0,2 mg 0.2 mg FERRING AB

H01BA02 DESMOPRESSINUM COMPR. 0.2 mg

MINIRIN 0,2 mg 0.2 mg FERRING AB

946. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM

J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.

TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

947. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml

ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg

ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

948. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml

VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg

VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

949. J02AX04 CASPOFUNGINUM ** Protocol: J010D

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg

CANCIDAS 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 70 mg

CANCIDAS 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

950. _

951. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg

VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

952. _

953. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF)

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml

NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml

NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

954. L04AA01 CICLOSPORINUM

Prescriere limitată: Managementul reiectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg

CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG

EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg

CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG

EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

955. L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Tratamentul reiectului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

Profilaxia reiectului de grefă la pacienții care primesc transplant hepatic alogen.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 0,5 mg

ADVAGRAF 0,5 mg 0,5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 0.5 mg

PROGRAF® 0,5 mg 0.5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 1 mg

PROGRAF® 1 mg 1 mg ASTELLAS IRELAND CO. LTD.

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 1 mg

ADVAGRAF 1 mg 1 mg ASTELLAS PHARMA GMBH

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 5 mg
PROGRAF® 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 5 mg
ADVAGRAF 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
PROGRAF® 5 mg/ml 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA GMBH

956. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen hepatic.

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg

MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml

CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg

CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg

MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg

MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen hepatic

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg

CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg

CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

957. L04AA10 SIROLIMUS **

L04AA10 SIROLIMUS COMPR. FILM. 1 mg

RAPAMUNE 1 mg 1 mg WYETH EUROPA LTD.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

(19) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, TESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ. P9.4 TRANSPLANT RENAL, TRANSPLANT COMBINAT RINICHI ȘI PANCREAS

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

958. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

NOTĂ: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 250 mg

URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH

URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

959. A11CC03 ALFACALCIDOLUM

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.25 µg

ALPHA D3 0,25 µg 0.25 µg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.50 µg

ALPHA D3 0.50 µg 0.50 µg TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

960. B01AB05 ENOXAPARINUM

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml

CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml

CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml

CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 8000ui anti-Xa/0.8 ml

CLEXANE 8000ui anti-Xa/0.8 ml 8000ui anti-Xa/0.8 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml

CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml

CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

961. B01AB04 DALTEPARINUM

B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 10000 ui/ml
FRAGMIN 10000 UI/ml 10000 ui/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 15000 ui/0.6 ml
FRAGMIN15000 UI/0,6 ml 15000 ui/0.6 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 2500 ui/0.2 ml
FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml 2500 ui/0.2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 5000 ui/0.2 ml
FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml 5000 ui/0.2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
B01AB04 DALTEPARINUM SOL. INJ. 7500 ui/0.3 ml
FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml 7500 ui/0.3 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

962. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml
CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

▶(la data 10-mai-2012 alin. (19), punctul 963. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶(la data 10-mai-2012 alin. (19), punctul 964. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

965. B05AA06 POLYGELINUM

B05AA06 POLYGELINUM SOL. PERF. 3.5%
HAEMACCEL 3.5% THERASELECT GMBH

966. H01CB02 OCTREOTIDUM ** Protocol: H010C

H01CB02 OCTREOTIDUM SOL. INJ. 0.1 mg/ml
SANDOSTATIN® 0.1 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV.PT.SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 10 mg
SANDOSTATIN LAR 10 mg 10 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV. PT. SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 20 mg
SANDOSTATIN LAR 20 mg 20 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
H01CB02 OCTREOTIDUM PULB. + SOLV.PT.SUSP. INJ. (I.M.) CU ELIB. PRELUNG. 30 mg
SANDOSTATIN LAR 30 mg 30 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

967. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM

J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.
TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH
TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

968. J01XA02 TEICOPLANINUM

J01XA02 TEICOPLANINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 400 mg
TARGOCID® 400 mg 400 mg AVENTIS PHARMA LTD.

969. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml
ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg
ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

970. J02AB02 KETOCONAZOLUM

Prescriere limitată: Candidoza genitală simptomatică recurentă după tratamentul local a cel puțin două episoade.

Candidoza orală la persoanele imunocompromise sever la care tratamentul local nu a avut rezultate

Micoze sistemice la care alte forme de terapie antifungică nu au avut efect.

A fost raportată hepatotoxicitate la ketoconazol.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AB02 KETOCONAZOLUM COMPR. 200 mg

KEFUNGIN 200 mg ANTIBIOTICE SA
KETOCONAZOL 200 mg 200 mg MAGISTRA C&C
KETOSTIN 200 mg 200 mg AC HELCOR SRL
NIZORAL 200 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
NIZORAL 200 mg 200 mg TERAPIA SA
J02AB02 KETOCONAZOLUM COMPR. 200 mg
KEFUNGIN 200 mg ANTIBIOTICE SA
KETOCONAZOL 200 mg 200 mg MAGISTRA C&C
KETOSTIN 200 mg 200 mg AC HELCOR SRL
NIZORAL 200 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV
NIZORAL 200 mg 200 mg TERAPIA SA

971. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg
DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS
MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.
DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml

DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

972. J02AC02 ITRACONAZOLUM

J02AC02 ITRACONAZOLUM CAPS. 100 mg

ITRACONAZOL 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.

OMICRAL 100 mg 100 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL S.R.L.

ORUNGAL 100 mg JANSSEN PHARMACEUTICA NV

SPORILIN 100 mg 100 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

Prescriere limitată: Sporotricoză sistemică

Prescriere limitată: Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie

Prescriere limitată: Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie

973. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml

VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg

VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

974. J02AX04 CASPOFUNGINUM ** Protocol: J010D

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 50 mg

CANCIDAS 50 mg 50 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

J02AX04 CASPOFUNGINUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 70 mg

CANCIDAS 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME LTD

975. _

976. J05AB01 ACICLOVIRUM

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg SLAVIA PHARM SRL

EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg TERAPIA SA

CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.

LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED

J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg

VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg

ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

977. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg

VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

978. J05AB11 VALACYCLOVIRUM

J05AB11 VALACYCLOVIRUM COMPR. FILM. 500 mg

VALTREX 500 mg 500 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

Prescriere limitată: Profilaxia infecției și bolii cu citomegalovirus în urma transplantului renal la pacienții cu risc de boală cu citomegalovirus.

979. _

980. L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g
ENDOXAN® 1 g 1 g BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. PERF./INJ. I.V. 200 mg
ENDOXAN 200 mg 200 mg ACTAVIS S.R.L.
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 500 mg
ENDOXAN® 500 mg 500 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH
L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDUM DRAJ. 50 mg
ENDOXAN® 50 mg 50 mg BAXTER ONCOLOGY GMBH

981. L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF)
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 30MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 30MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.
L03AA02 FILGRASTIMUM (G-CSF) SOL. INJ. 48MU/0.5 ml
NEUPOGEN® 48MU/0.5 ml AMGEN EUROPE B.V.

982. L04AA01 CICLOSPORINUM
Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg
EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

983. _

984. L04AA05 TACROLIMUSUM **
Prescriere limitată: Profilaxia rejeteului de alogrefă la adulții cu transplant renal.
Tratamentul rejeteului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 0,5 mg
ADVAGRAF 0,5 mg 0,5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 0.5 mg
PROGRAF® 0,5 mg 0.5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 1 mg
PROGRAF® 1 mg 1 mg ASTELLAS IRELAND CO. LTD.
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 1 mg
ADVAGRAF 1 mg 1 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 5 mg
PROGRAF® 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 5 mg
ADVAGRAF 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
PROGRAF® 5 mg/ml 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA GMBH

985. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **
Prescriere limitată: Profilaxia rejeteului acut de grefă la pacienții care primesc transplant alogen renal.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg
MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg
CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg
MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg
MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

986. L04AA08 DACLIZUMABUM **

Prescriere limitată: Profilaxia rejecției acute de organ în transplantul renal alogen de novo și se utilizează concomitent cu o schemă de tratament cu imunosupresoare, incluzând ciclosporină și glucocorticoizi, la pacienții care nu sunt hiperimunizați.

L04AA08 DACLIZUMABUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
ZENAPAX 5 mg/ml 5 mg/ml ROCHE REGISTRATION LTD.

987. L04AA09 BASILIXIMABUM **

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal alogen de novo la pacienții adulți și copii. Se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi, la pacienții cu mai puțin de 80% anticorpi reactivi, sau în tratament imunosupresor de întreținere triplu cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină sau mofetil micofenolat.

L04AA09 BASILIXIMABUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF. 20 mg
SIMULECT 20 mg 20 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

988. L04AA10 SIROLIMUS **

Prescriere limitată: Profilaxia rejetului de organ la pacienții adulți cu transplant renal și risc imunologic mic sau moderat.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA10 SIROLIMUS COMPR. FILM. 1 mg
RAPAMUNE 1 mg 1 mg WYETH EUROPA LTD.

989. L04AX01 AZATHIOPRINUM

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

990. M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM

M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 10 mg
FOSAMAX 10 mg 10 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 70 mg
TEVA NAT 70 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
M05BA04 ACIDUM ALENDRONICUM COMPR. 70 mg
FOSAMAX 70 mg 70 mg MERCK SHARP & DOHME S.R.L.

991. N02AB02 PETHIDINUM

N02AB02 PETHIDINUM SOL. INJ. 50 mg/ml
MIALGIN® 100 mg/2 ml 50 mg/ml ZENTIVA SA

992. _

993. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ.
CLIVARIN (R) 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ.
CLIVARIN (R) 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

994. B05AA06 POLYGELINUM

B05AA06 POLYGELINUM SOL. PERF. 3.5%
HAEMACCEL 3.5% THERASELECT GMBH

995. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ

ZYVOXID (R) 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEI
ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF.

ZYVOXID (R) 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEI
ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM.

ZYVOXID (R) 600 mg PFIZER EUROPE MA EEI
ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

996. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM.

VFEND (R) 200 mg PFIZER LIMITED
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF.

VFEND (R) 200 mg PFIZER LIMITED
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ
VFEND (R) 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LIMITED

VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM.

VFEND (R) 50 mg PFIZER LIMITED
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

997. _

998. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg

VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM.
VALCYTE (R) 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

(20) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, ȚESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ. P9.6 TRANSPLANT PULMONAR

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

999. B01AB05 ENOXAPARINUM

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 8000ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE 8000ui anti-Xa/0.8 ml 8000ui anti-Xa/0.8 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

1000. B01AB08 REVIPARINUM

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml
CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

1001. _

1002. C01CA24 EPINEPHRINUM

C01CA24 EPINEPHRINUM SOL. INJ. 1 mg/ml
ADRENALINA 1 mg 1 mg/ml TERAPIA SA

1003. J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM

J01CR05 PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM LIOF. PT. SOL. INJ.

TAZOCIN 2,25 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

TAZOCIN 4,5 WYETH LEDERLE PHARMA GMBH

1004. J01XX08 LINEZOLIDUM

J01XX08 LINEZOLIDUM GRAN. PT. SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml

ZYVOXID® 100 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM SOL. PERF. 2 mg/ml

ZYVOXID® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG

J01XX08 LINEZOLIDUM COMPR. FILM. 600 mg

ZYVOXID® 600 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

1005. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.

Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.

Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg

DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.

FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.

FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL

FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg

DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.

DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.

FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL

FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL

FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL

FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA

FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.

FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL

MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS

MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg

DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.

FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml

DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.

DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG

MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS

J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg

DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.

DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA

FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL

FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL

FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.

FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL

FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.

FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL

FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD

J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml

DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

1006. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF. 200 mg

VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml

VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg

VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

1007. _

1008. J05AB01 ACICLOVIRUM

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg ARENA GROUP SA

EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg TERAPIA SA

CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA

ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg

ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.

LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED

J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg

VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg

ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg

ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

1009. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg

VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

1010. L04AA01 CICLOSPORINUM

Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg

EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg

CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG

EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg

CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG

EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

1011. _

1012. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg

MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg
CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg
MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg
MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

1013. L04AA09 BASILIXIMABUM **

L04AA09 BASILIXIMABUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ./PERF. 20 mg
SIMULECT 20 mg 20 mg NOVARTIS EUROPARM LTD.

1014. L04AX01 AZATHIOPRINUM

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

1015. N02AX02 TRAMADOLUM

Prescriere limitată: Durere severă, care nu răspunde la analgezice non-opioide.

Pentru durere acută la care tratamentul cu aspirină și/sau paracetamol este contraindicat sau nu a dat rezultate.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. MODIF. 100 mg
TRAMADOLOR® 100 ID 100 mg HEXAL AG
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 100 mg
NOAX UNO 100 mg 100 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED
TRALGIT SR 100 100 mg ZENTIVA AS
TRAMADOL® RETARD 100 mg KRKA D.D.
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 100 mg
TRAMAL RETARD 100 mg 100 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg
MABRON 100 mg MEDOCHEMIE LTD.

TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.

N02AX02 TRAMADOLUM SUPOZ. 100 mg
TRADOLAN 100 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
TRAMADOL 100 mg KRKA D.D.

TRAMAG 100 100 mg MAGISTRA C&C

TRAMAL® 100 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml

TRALGIT 100 100 mg/2 ml ZENTIVA A.S.

Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute.

N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL. 100 mg/ml

TRALGIT 100 mg/ml ZENTIVA A.S.

N02AX02 TRAMADOLUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

TRADOLAN 100 mg/ml LANNACHER HEILMITTEL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 150 mg

TRALGIT SR 150 150 mg ZENTIVA AS

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 150 mg

TRAMADOL RETARD 150 mg 150 mg KRKA D.D. NOVO MESTO

TRAMAL RETARD 150 mg 150 mg GRUNENTHAL GMBH

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 200 mg

NOAX UNO 200 mg 200 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED

TRALGIT SR 200 200 mg ZENTIVA AS

N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 200 mg
TRAMADOL RETARD 200 mg 200 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
TRAMAL RETARD 200 mg 200 mg GRUNENTHAL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. ELIB. PREL. 300 mg
NOAX UNO 300 mg 300 mg LABOPHARM EUROPE LIMITED
N02AX02 TRAMADOLUM CAPS. 50 mg
K-ALMA® 50 mg ANTIBIOTICE SA
MABRON 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE LTD.
TRALGIT 50 50 mg ZENTIVA A.S.
TRAMACALM 50 mg AC HELCOR SRL
TRAMADOL 50 mg KRKA D.D.
TRAMADOL LPH 50 mg 50 mg LABORMED PHARMA SA
TRAMADOL AL 50 50 mg ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMADOL ARENA 50 mg ARENA GROUP S.A.
TRAMAL® 50 mg GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg MEDICAROM GROUP SRL
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. 50 mg
TRAMADOL 50 mg 50 mg OZONE LABORATORIES LTD.
TRAMADOL EEL 50 mg BIO EEL SRL
TRAMAG 50 50 mg MAGISTRA C&C
N02AX02 TRAMADOLUM COMPR. FILM. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg
TRADOLAN 50 mg 50 mg LANNACHER HEILMITTEL GMBH
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute
N02AX02 TRAMADOLUM SOL. INJ. 50 mg/ml
TRALGIT 50 50 mg/ml ZENTIVA A.S.
TRAMADOL 50 mg/ml KRKA D.D.
TRAMADOL® AL 100 Fiole 50 mg/ml ALIUD® PHARMA GMBH & CO.KG
TRAMAL® 100 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
TRAMAL® 50 50 mg/ml GRUNENTHAL GMBH
URGENDOL 50 mg/ml MEDICAROM GROUP SRL
Prescriere limitată: Tratamentul de scurtă durată al durerii acute
N02AX02 TRAMADOLUM PIC. ORALE, SOL.
TRAMADOL AL PICĂTURI ALIUD PHARMA GMBH & CO.KG
N02AX02 TRAMADOLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 100 mg/ml
TRAMAL® 100 mg/ml GRUNENTHAL GMBH

(21) SUBLISTA C2-P9: PROGRAM NAȚIONAL DE TRANSPLANT DE ORGANE, TESUTURI ȘI CELULE DE ORIGINE UMANĂ. P9.7 TRATAMENTUL STĂRII POSTTRANSPLANT ÎN AMBULATORIU A PACIENȚILOR TRANSPLANTAȚI

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

1016. A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM

NOTĂ: Nu se va prescrie în regim compensat pentru tratamentul litiazei biliare.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

A05AA02 ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM CAPS. 250 mg

URSOFALK® 250 mg DR. FALK PHARMA GMBH

URSOSAN 250 mg PRO. MED. CS PRAHA AS

▶(la data 10-mai-2012 alin. (21), punctul 1017. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶(la data 10-mai-2012 alin. (21), punctul 1018. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

▶(la data 10-mai-2012 alin. (21), punctul 1019. din anexa 2, capitolul 3, secțiunea 2 abrogat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 423/2012](#))

1020. –

1021. H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 125 mg

LEMOD SOLU 125 mg 125 mg HEMOFARM S.R.L.

H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 125 mg/2 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 125 mg/2 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 16 mg
MEDROL A 16 16 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 20 mg
LEMOD SOLU 20 mg 20 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 250 mg/4 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 250 mg/4 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 32 mg
MEDROL 32 32 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 40 mg
LEMOD SOLU 40 mg 40 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ 40 mg/1 ml
SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg/1 ml PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM COMPR. 4 mg
MEDROL 4 mg 4 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. PT. SOL. INJ. 500 mg
LEMOD SOLU 500 mg 500 mg HEMOFARM S.R.L.
H02AB04 METHYLPREDNISOLONUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 mg/7.8 ml
SOLU-MEDROL 500 mg/7,8 ml 500 mg/7.8 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

1022. H02AB07 PREDNISONUM

H02AB07 PREDNISONUM COMPR. 5 mg
N-PREDNISON 5 mg MEDUMAN SA
PREDNISON 5 mg 5 mg SINTOFARM SA
PREDNISON ARENA 5 mg 5 mg ARENA GROUP SA
PREDNISON GEDEON RICHTER 5 mg 5 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PREDNISON MAGISTRA 5 mg 5 mg MAGISTRA C&C

1023. J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM

Există un risc crescut de reacție adversă severă la administrarea acestui medicament la persoane în vârstă.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SUSP. ORALĂ 200 mg/40 mg/5 ml
EPITRIM 200 mg/40 mg/5 ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SIROP 25 mg/5 mg/ml
SUMETROLIM 25 mg/5 mg/ml EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM COMPR. 400 mg/80 mg
BISEPTRIM 400 mg/80 mg EUROPHARM SA
CO-TRIM ELL 400 mg/80 mg BIO EEL SRL
SUMETROLIM 400 mg/80 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
TAGREMIN 400 mg/80 mg ZENTIVA S.A.
J01EE01 SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM SOL. PERF. 400 mg/80 mg
SEPTRIN 400 mg/80 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

1024. J02AC01 FLUCONAZOLUM

Prescriere limitată: Tratament de întreținere la pacienți cu meningită criptococică și imunosupresie.
Profilaxia secundară a candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Tratamentul meningitei criptococice la pacienții care nu pot lua sau nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozelor severe și care pun în pericol viața la pacienți care nu tolerează amfotericina.
Tratamentul candidozei orofaringiene la pacienți cu imunosupresie.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 100 mg
DIFLAZON 100 mg 100 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 100 mg 100 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 100 mg 100 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 100 100 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 100 mg 100 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 150 mg
DIFLAZON 150 mg 150 mg KRKA D.D.

DIFLUCAN 150 mg 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 150 mg 150 mg OZONE LABORATORIES LTD.
FLUCONAZOL MEDICO UNO 150 mg 150 mg MEDICO UNO PHARMACEUTICAL SRL
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 150 mg 150 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 150 150 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 150 mg 150 mg TERAPIA SA
FLUCONAZOLE TEVA 150 mg 150 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 150 mg 150 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 150 150 mg VIM SPECTRUM SRL
MYCOMAX 150 150 mg ZENTIVA AS
MYCOSYSTA® 150 mg 150 mg GEDEON RICHTER PLC.
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 200 mg
DIFLAZON 200 mg 200 mg KRKA D.D.
FLUCONAZOLE TEVA 200 mg 200 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
J02AC01 FLUCONAZOLUM SOL. PERF. 2 mg/ml
DIFLAZON® 2 mg/ml KRKA D.D.
DIFLUCAN® 2 mg/ml PFIZER EUROPE MA EEIG
MYCOMAX® INF 2 mg/ml ZENTIVA AS
J02AC01 FLUCONAZOLUM CAPS. 50 mg
DIFLAZON 50 mg 50 mg KRKA D.D.
DIFLUCAN 50 mg 50 mg PFIZER EUROPE MA EEIG
FLUCONAZOL 50 mg 50 mg ARENA GROUP SA
FLUCONAZOL MEDOCHEMIE 50 mg 50 mg MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL
FLUCONAZOL SANDOZ® 50 50 mg SANDOZ SRL
FLUCONAZOL TERAPIA 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCONAZOLE TEVA 50 mg 50 mg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
FLUCORIC 50 mg 50 mg TERAPIA S.A.
FLUCOVIM 50 50 mg VIM SPECTRUM SRL
FUNGOLON 50 mg 50 mg BALKANPHARMA RAZGRAD AD
J02AC01 FLUCONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 50 mg/5 ml
DIFLUCAN® 50 mg/5 ml 50 mg/5 ml PFIZER EUROPE MA EEIG

1025. J02AC03 VORICONAZOLUM

J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SOL. PERF.
VFEND (R) 200 mg PFIZER LIMITED
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ
VFEND (R) 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LIMITED

1026. J02AC04 POSACONAZOLUM **

Prescriere limitată: Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții aflați sub chimioterapie de inducție-remisie pentru LAM sau pentru sindroame mielodisplazice și care prezintă risc înalt de a dezvolta infecții fungice masive.

Profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice invazive la pacienții în procedura de transplant medular și aflați sub terapie imunosupresoare cu doze mari, cu risc mare de a dezvolta infecții fungice masive.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J02AC04 POSACONAZOLUM SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
NOXAFIL SP 40 mg/ml 40 mg/ml SP EUROPE

1027. J05AB01 ACICLOVIRUM

J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg SLAVIA PHARM SRL
EUVIROX 200 mg 200 mg EUROPHARM SA
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
CLOVIRAL 200 mg 200 mg ANTIBIOTICE SA
ZOVIRAX 200 mg GLAXO WELLCOME FOUNDATION LTD.

J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. DISP. 200 mg
ACICLOVIR 200 mg 200 mg OZONE LABORATORIES LTD.
LOVIR 200 mg 200 mg RANBAXY UK LIMITED
J05AB01 ACICLOVIRUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 250 mg
VIROLEX 250 mg KRKA D.D. NOVO MESTO
J05AB01 ACICLOVIRUM CAPS. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg ARENA GROUP S.A.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. 400 mg
ACICLOVIR 400 mg 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.
J05AB01 ACICLOVIRUM COMPR. FILM. 400 mg
ACIKLOVIR 400 mg A & G MED TRADING S.R.L.

1028. J05AB14 VALGANCICLOVIRUM **

Prescriere limitată: Tratamentul de inițiere și menținere pentru retinita cu citomegalovirus (CMV) la pacienți imunocompromiși.

J05AB14 VALGANCICLOVIRUM COMPR. FILM. 450 mg
VALCYTE® 450 mg 450 mg ROCHE ROMÂNIA SRL

1029. J05AF05 LAMIVUDINUM

J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 100 mg
ZEFFIX 100 mg 100 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 10 mg/ml
EPIVIR 10 mg/ml 10 mg/ml GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM COMPR. FILM. 150 mg
EPIVIR 150 mg 150 mg GLAXO GROUP LTD.
J05AF05 LAMIVUDINUM SOL. ORALĂ 5 mg/ml
ZEFFIX 5 mg/ml 5 mg/ml GLAXO GROUP LTD.

1030. L04AA01 CICLOSPORINUM

Prescriere limitată: Managementul rejectului de grefă la pacienții supuși procedurii de transplant.
Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 100 mg
EQUORAL® 100 mg 100 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
L04AA01 CICLOSPORINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml
EQUORAL® 100 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 25 mg
CICLORAL® HEXAL® 25 mg 25 mg HEXAL AG
EQUORAL® 25 mg 25 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 25 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA01 CICLOSPORINUM CAPS. MOI 50 mg
CICLORAL® HEXAL 50 mg 50 mg HEXAL AG
EQUORAL® 50 mg 50 mg IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
SANDIMMUN NEORAL® 50 mg NOVARTIS PHARMA GMBH

1031. L04AA05 TACROLIMUSUM **

Prescriere limitată: Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen renal.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen cardiac.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen hepatic.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 0,5 mg
ADVAGRAF 0,5 mg 0,5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 0.5 mg
PROGRAF® 0,5 mg 0.5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 1 mg

PROGRAF® 1 mg 1 mg ASTELLAS IRELAND CO. LTD.
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 1 mg
ADVAGRAF 1 mg 1 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. 5 mg
PROGRAF® 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CAPS. ELIB. PREL. 5 mg
ADVAGRAF 5 mg 5 mg ASTELLAS PHARMA GMBH
L04AA05 TACROLIMUSUM CONC. PT. SOL. PERF. 5 mg/ml
PROGRAF® 5 mg/ml 5 mg/ml ASTELLAS PHARMA GMBH

1032. L04AA06 MYCOPHENOLATUM **

Prescriere limitată: Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen renal.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen cardiac.

Terapie de menținere consecutivă inițierii și stabilizării tratamentului cu mycophenolatum la pacienții cu transplant alogen hepatic.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 180 mg
MYFORTIC 180 mg 180 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 1 g/5 ml
CELLCEPT 1 mg/5 ml 1 g/5 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 250 mg
CELLCEPT 250 mg 250 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
MYFENAX 250 mg 250 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. GASTROREZ. 360 mg
MYFORTIC 360 mg 360 mg NOVARTIS PHARMA GMBH
L04AA06 MYCOPHENOLATUM CAPS. 500 mg
MYFENAX 500 mg 500 mg TEVA PHARMA BV
L04AA06 MYCOPHENOLATUM COMPR. FILM. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.
L04AA06 MYCOPHENOLATUM PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF. 500 mg
CELLCEPT 500 mg 500 mg ROCHE REGISTRATION LTD.

1033. L04AA10 SIROLIMUS **

Prescriere limitată: Terapie de menținere, urmare a inițierii și stabilizării tratamentului cu sirolimus. Monitorizarea și revizuirea terapiei va fi efectuată în unități de transplant.

Monitorizarea atentă a pacienților este obligatorie.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

L04AA10 SIROLIMUS COMPR. FILM. 1 mg
RAPAMUNE 1 mg 1 mg WYETH EUROPA LTD.

1034. L04AX01 AZATHIOPRINUM *

L04AX01 AZATHIOPRINUM COMPR. FILM. 50 mg
IMURAN® 50 mg THE WELLCOME FOUNDATION LTD.

(22) SUBLISTA C2-P10: PROGRAM NAȚIONAL DE SUPLEERE A FUNCȚIEI RENALE LA BOLNAVII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ.

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

1035. A11CC03 ALFACALCIDOLUM Protocol: A007E

A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.25 µg
ALPHA D3 0,25 µg 0.25 µg TEVA PHARMACEUTICALS SRL
A11CC03 ALFACALCIDOLUM CAPS. MOI 0.50 µg
ALPHA D3 0.50 µg 0.50 µg TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.

1036. A11CC04 CALCITRIOLUM ** Protocol: A006E

A11CC04 CALCITRIOLUM CAPS. MOI 0.25 µg
ROCALTROL 0.25 µg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

1037. A11CC07 PARICALCITOLUM ** Protocol: A005E

A11CC07 PARICALCITOLUM SOL. INJ. 5 µg/ml

ZEMPLAR 5 µg/ml ABBOTT LABORATORIES S.A.

1038. B01AB01 HEPARINUM **

B01AB01 HEPARINUM SOL. INJ. 5000 ui/ml
HEPARIN 5000 ui/ml POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.
HEPARIN SANDOZ® 25000 UI/5 ml 5000 ui/ml SANDOZ GMBH
HEPARINE SODIQUE PANPHARMA 5000 ui/ml LAB. PANPHARMA

1039. B01AB05 ENOXAPARINUM **

B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 8000ui anti-Xa/0.8 ml
CLEXANE 8000ui anti-Xa/0.8 ml 8000ui anti-Xa/0.8 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 2000ui anti-Xa/0.2 ml
CLEXANE 2000ui anti-Xa/0.2 ml 2000ui anti-Xa/0.2 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 4000ui anti-Xa/0,4 ml
CLEXANE 4000ui anti-Xa/0.4 ml 4000ui anti-Xa/0,4 ml LAB. AVENTIS
B01AB05 ENOXAPARINUM SOL. INJ. 6000ui anti-Xa/0.6 ml
CLEXANE 6000ui anti-Xa/0.6 ml 6000ui anti-Xa/0.6 ml LAB. AVENTIS

1040. B01AB06 NADROPARINUM **

B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 11400 uiAXa/0.6 ml
FRAXODI 11400 UI anti-factor Xa/0,6 ml 11400 uiAXa/0.6 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 15200 uiAXa/0.8 ml
FRAXODI 15200 UI anti-factor Xa/0,8 ml 15200 uiAXa/0.8 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 2850 ui AFXa/0.3 ml
FRAXIPARINE® 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml 2850 ui AFXa/0.3 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 3800 ui AFXa/0.4 ml
FRAXIPARINE® 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml 3800 ui AFXa/0.4 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 5700 ui AFXa/0.6 ml
FRAXIPARINE® 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml 5700 ui AFXa/0.6 ml GLAXO GROUP LTD.
B01AB06 NADROPARINUM SOL. INJ. 7600 ui AXa/0.8 ml
FRAXIPARINE® 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml 7600 ui AXa/0.8 ml GLAXO GROUP LTD.

1041. B01AB08 REVIPARINUM **

B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 1432 ui/0.25 ml
CLIVARIN® 1432 UI/0,25 ml 1432 ui/0.25 ml ABBOTT GMBH&CO.KG
B01AB08 REVIPARINUM SOL. INJ. 3436 ui/0.6 ml
CLIVARIN® 3436 UI/0,6 ml 3436 ui/0.6 ml ABBOTT GMBH&CO.KG

1042. B01AB10 TINZAPARINUM **

B01AB10 TINZAPARINUM SOL. INJ. 10000u ANTIF. Xa/ml
INNOHEP 10000u ANTIF. Xa/ml LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS
B01AB10 TINZAPARINUM SOL. INJ. 20000u ANTIF. Xa/ml
INNOHEP 20000u ANTIF. Xa/ml LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

1043. B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ Protocol: A010N
B03AC02 COMPLEX DE HIDROXID DE FER (III) SUCROZĂ SOL. INJ./PERF. 20 mg/ml
VENOFER® 20 mg/ml VIFOR FRANCE S.A.

1044. B03XA01 EPOETINUM ALFA ** Protocol: B010N

B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 10000 ui/ml
EPREX® 10000 UI 10000 ui/ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 1000 UI/0,3 ml
EPREX® 1000 UI 1000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 1000 UI/0,5 ml
BINOCRIT 1000 UI/0,5 ml 1000 UI/0,5 ml SANDOZ GMBH
EPOKINE 1000 UI/0,5 ml 1000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.
B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 20000 UI/0,5 ml

EPOKINE 2000 UI/0,5 ml 2000 UI/0.5 ml RENAMED FARMA S.R.L.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 2000UI
 EPOPHAR 2000 U.I. 2000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.
 EPREX® 2000 UI 2000 ui/0.5 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 2000 UI/1,0 ml
 BINOCRIT 2000 UI/1,0 ml 2000 UI/1,0 ml SANDOZ GMBH
 EPOKINE 2000 UI/1 ml 2000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 3000 UI/0,3 ml
 BINOCRIT 3000 UI/0,3 ml 3000 UI/0,3 ml SANDOZ GMBH
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 3000 ui/0.3 ml
 EPREX® 3000 UI 3000 ui/0.3 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 40 000UI
 EPREX® 40 000 UI 40 000UI JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000UI
 EPOPHAR 4000 U.I. 4000UI GULF PHARMACEUTICAL IND. S.R.L.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 4000 UI/0,4 ml
 BINOCRIT 4000 UI/0,4 ml 4000 UI/0,4 ml SANDOZ GMBH
 EPOKINE 4000 UI/0,4 ml 4000 UI/0.4 ml RENAMED FARMA S.R.L.
 EPREX® 4000 UI 4000 ui/0.4 ml JOHNSON & JOHNSON D.O.O.
 B03XA01 EPOETINUM ALFA SOL. INJ. 4000 UI/1 ml
 EPOKINE 4000 UI/1 ml 4000 UI/1 ml RENAMED FARMA S.R.L.

1045. B03XA01 EPOETINUM BETA ** Protocol: B009N

B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 10000 UI/0,6 ml
 NEORECORMON 10000 UI/0,6 ml 10000 UI/0,6 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
 B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 1000 UI/0,3 ml
 NEORECORMON 1000 UI/0,3 ml 1000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
 B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 2000 UI/0,3 ml
 NEORECORMON 2000 UI/0,3 ml 2000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
 B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 4000 UI/0,3 ml
 NEORECORMON 4000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
 B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 5000 UI/0,3 ml
 NEORECORMON 5000 UI/0,3 ml 5000 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION LTD.
 B03XA01 EPOETINUM BETA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 500 UI/0,3 ml
 NEORECORMON 500 UI/0,3 ml 500 UI/0,3 ml ROCHE REGISTRATION LTD.

1046. B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA ** Protocol: B011N

B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 10 µg/0.4 ml
 ARANESP 10 µg/0.4 ml 10 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 100 µg/0.5 ml
 ARANESP 100 µg/0.5 ml 100 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 15 µg/0.375 ml
 ARANESP 15 µg/0.375 ml 15 µg/0.375 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 150 µg/0.3 ml
 ARANESP 150 µg/0.3 ml 150 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 20 µg/0.5 ml
 ARANESP 20 µg/0.5 ml 20 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 30 µg/0.3 ml
 ARANESP 30 µg/0.3 ml 30 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 300 µg/0.6 ml
 ARANESP 300 µg/0.6 ml 300 µg/0.6 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 40 µg/0.4 ml
 ARANESP 40 µg/0.4 ml 40 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 50 µg/0.5 ml
 ARANESP 50 µg/0.5 ml 50 µg/0.5 ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 500 µg/ml
 ARANESP 500 µg/ml 500 µg/ml AMGEN EUROPE BV
 B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 60 µg/0.3 ml

ARANESP 60 µg/0.3 ml 60 µg/0.3 ml AMGEN EUROPE BV
B03XA02 DARBEPOETINUM ALFA SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ 80 µg/0.4 ml
ARANESP 80 µg/0.4 ml 80 µg/0.4 ml AMGEN EUROPE BV

1047. _

1048. _

1049. V03AE02 SEVELAMER ** Protocol: V003D

V03AE02 SEVELAMER COMPR. FILM. 800 mg
RENAGEL 800 mg 800 mg GENZYME EUROPE BV

1050. H05BX01 CINACALCETUM **** Protocol: H003N

H05BX01 CINACALCETUM COMPR. FILM. 30 mg
MIMPARA 30 mg 30 mg AMGEN EUROPE B.V.
H05BX01 CINACALCETUM COMPR. FILM. 60 mg
MIMPARA 60 mg 60 mg AMGEN EUROPE B.V.
H05BX01 CINACALCETUM COMPR. FILM. 90 mg
MIMPARA 90 mg 90 mg AMGEN EUROPE B.V.

(23) SUBLISTA C2-P11: PROGRAM NAȚIONAL DE SĂNĂTATE MINTALĂ. SUBPROGRAMUL TRATAMENTUL TOXICODEPENDENȚELOR

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

1051. N07BB04 NALTREXONUM

N07BB04 NALTREXONUM COMPR. FILM. 50 mg
REVIA 50 mg TORREX CHIESI PHARMA GMBH
Naltrexone hydrochloride este contraindicată la pacienții tratați cu medicamente opioide

1052. N07BC02 METHADONUM

Risc înalt de apariție a dependenței.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N07BC02 METHADONUM COMPR. 2.5 mg
SINTALGON 2,5 mg 2.5 mg ZENTIVA S.A.

1053. N07BC51 COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE)

Prescriere limitată: Tratamentul dependenței de opioide în cadrul terapiei medicale, sociale și psihologice.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
N07BC51 COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE) COMPR. SUBLING. 2 mg/0,5 mg
SUBOXONE 2 mg/0,5 mg 2 mg/0,5 mg SP EUROPE
N07BC51 COMBINAȚII (BUPRENORPHINUM + NALAXONE) COMPR. SUBLING. 8 mg/2 mg
SUBOXONE 8 mg/2 mg 8 mg/2 mg SP EUROPE

1054. _

1055. _

SECȚIUNEA 3: SUBLISTA C3 - DCI-URI CORESPUNZĂTOARE MEDICAMENTELOR DE CARE BENEFICIAZĂ COPIII PÂNĂ LA 18 ANI, TINERII DE LA 18 LA 26 ANI DACĂ SUNT ELEVI, UCENICI SAU STUDENȚI DACĂ NU REALIZEAZĂ VENITURI PRECUM ȘI GRAVIDE ȘI LEHUZE, ÎN TRATAMENTUL AMBULATORIU ÎN REGIM DE COMPENSARE 100% DIN PREȚUL DE REFERINȚĂ

DCI/DENUMIRE COMERCIALĂ CONCENTRAȚIE FORMA FARM. FIRMA PROTOCOL

1056. A03AD02 DROTAVERINUM

A03AD02 DROTAVERINUM SOL. INJ. 40 mg/2 ml
NO-SPA 40 mg/2 ml 40 mg/2 ml CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

1057. A03BA01 ATROPINUM

A03BA01 ATROPINUM SOL. INJ. 1 mg/ml
SULFAT DE ATROPINA 1 mg/ml ZENTIVA S.A.

1058. A03BB01 BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM

A03BB01 BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM SOL. INJ. 10 mg/ml
SCOBUTIL 10 mg/ml 10 mg/ml ZENTIVA SA
A03BB01 BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM SOL. INJ. 20 mg/ml
BUSCOPAN 20 mg/ml 20 mg/ml BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH
FARCORELAXIN 20 mg/ml PHARCO IMPEX 93 S.R.L.

1059. A03DA02 COMBINAȚII

A03DA02 COMBINAȚII COMPR.
ALGIFEN COMPRIMATE ZENTIVA SA
PIAFEN ANTIBIOTICE SA
A03DA02 COMBINAȚII SOL. INJ.
ALGIFEN SOLUȚIE INJECTABILĂ ZENTIVA SA
A03DA02 COMBINAȚII SUPOZ.
PIAFEN ANTIBIOTICE SA

1060. A05BAN3 COMBINAȚII
A05BAN3 COMBINAȚII SOL. INJ.
ASPATOFORT® TERAPIA SA

1061. A06AD65 COMBINAȚII
A06AD65 COMBINAȚII PULB. PT. SOL. ORALĂ
ENDOFALK DR. FALK PHARMA GMBH

1062. A07AX03 NIFUROXAZIDUM
A07AX03 NIFUROXAZIDUM CAPS. 200 mg
ERCEFURYL® 200 mg 200 mg SANOFI-SYNTHELABO OTC

1063. A11CA01 RETINOLUM
A11CA01 RETINOLUM PIC. ORALE, SOL. 1500000 ui/g
VITAMINA A 1500000 ui/g BIOFARM SA
A11CA01 RETINOLUM CAPS. MOI 50000ui
VITAMINA A FORTE 50000ui BIOFARM SA

1064. A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM
A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 0.1 mg/ml
TACHYSTIN 0.1 mg/ml CHAUVIN ANKERPHARM GMBH
A11CC02 DIHYDROTACHYSTEROLUM PICĂTURI ORALE-SOL. 1 mg/ml
A.T. 10® 1 mg/ml MERCK KGAA

1065. A11CC04 CALCITRIOLUM
A11CC04 CALCITRIOLUM CAPS. MOI 0.25 µg
ROCALTROL 0.25 µg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

1066. A11CC05 COLECALCIFEROLUM
A11CC05 COLECALCIFEROLUM PIC. ORALE, SOL. 0,45 mg/ml
VITAMINA D3 0,45 mg/ml BIOFARM S.A.
A11CC05 COLECALCIFEROLUM PIC. ORALE, SOL. 0.5 mg/ml
VIGANTOL OIL 0.5 mg/ml MERCK KGAA
A11CC05 COLECALCIFEROLUM COMPR. 1000UI
VIGANTOLETTEN 1000 1000UI MERCK KGAA
A11CC05 COLECALCIFEROLUM COMPR. 500UI
VIGANTOLETTEN 500 500UI MERCK KGAA

1067. A11CC20 COMBINAȚII
A11CC20 COMBINAȚII COMPR.
FLUOR VIGANTOLETTEN 1000 MERCK KGAA
FLUOR VIGANTOLETTEN 500 MERCK KGAA

1068. A11DA01 THIAMINUM
A11DA01 THIAMINUM SOL. INJ. 100 mg/2 ml
SICOVIT® B1 100 mg/2 ml 100 mg/2 ml ZENTIVA SA
A11DA01 THIAMINUM COMPR. 10 mg
SICOVIT® B1 10 mg 10 mg ZENTIVA SA

1069. A11DA03 BENFOTIAMINUM
A11DA03 BENFOTIAMINUM DRAJ. 50 mg
BENFOGAMMA 50 mg WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

1070. A11DBN1 COMBINAȚII
A11DBN1 COMBINAȚII CAPS. MOI
MILGAMMA® N WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG
A11DBN1 COMBINAȚII SOL. INJ.
MILGAMMA® N WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

1071. A11DBN2 COMBINAȚII

A11DBN2 COMBINAȚII COMPR. FILM.

NEUROMULTIVIT® LANNACHER HEILMITTEL GMBH

1072. A11GA01 ACIDUM ASCORBICUM

A11GA01 ACIDUM ASCORBICUM SOL. INJ. 750 mg

VITAMINA C ARENA 750 mg 750 mg ARENA GROUP S.A.

1073. A11HA02 PYRIDOXINUM

A11HA02 PYRIDOXINUM COMPR. 250 mg

VITAMINA B6 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA

A11HA02 PYRIDOXINUM COMPR. 250 mg

SICOVIT B6 250 mg 250 mg ZENTIVA SA

A11HA02 PYRIDOXINUM SOL. INJ. 250 mg/5 ml

SICOVIT B6 250 mg/5 ml 250 mg/5 ml ZENTIVA SA

A11HA02 PYRIDOXINUM SOL. INJ. 50 mg/2 ml

SICOVIT B6 50 mg/2 ml 50 mg/2 ml ZENTIVA SA

1074. A11HA03 TOCOFEROLUM

A11HA03 TOCOFEROLUM CAPS. MOI 200 mg

VITAMIN E 200 200 mg ZENTIVA AS

A11HA03 TOCOFEROLUM CAPS. MOI 400 mg

VITAMIN E 400 400 mg ZENTIVA AS

1075. _

1076. A12AA03 CALCII GLUCONAS

A12AA03 CALCII GLUCONAS SOL. INJ.

GLUCONAT DE CALCIU ZENTIVA SA

GLUCONAT DE CALCIU 10% 10% B. BRAUN MELSUNGEN AG

A12AA03 CALCII GLUCONAS SOL. INJ. 10,00%

GLUCONAT DE CALCIU ZENTIVA SA

GLUCONAT DE CALCIU 10% 10% B. BRAUN MELSUNGEN AG

1077. A14AA03 METANDIENONUM

A14AA03 METANDIENONUM COMPR. 5 mg

NAPOSIM 5 mg 5 mg TERAPIA SA

1078. A16AA01 LEVOCARNITINUM

A16AA01 LEVOCARNITINUM SOL. ORALĂ 100 mg/ml

CARNIL® 100 mg/ml ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICALS

A16AA01 LEVOCARNITINUM SOL. ORALĂ 10%

MIOCOR 10% ECOBI PHARMACEUTICI

1079. A16AXN1 DIVERSE

A16AXN1 DIVERSE DRAJ. 200 mg

ACTOVEGIN® 200 mg NYCOMED AUSTRIA GMBH

A16AXN1 DIVERSE SOL. INJ. 200 mg/5 ml

ACTOVEGIN® 200 mg/5 ml NYCOMED AUSTRIA GMBH

A16AXN1 DIVERSE SOL. INJ. 80 mg/2 ml

ACTOVEGIN® 80 mg/2 ml NYCOMED AUSTRIA GMBH

1080. B02BX01 ETAMSYLATUM

B02BX01 ETAMSYLATUM SOL. INJ. 250 mg/2 ml

ETAMSILAT 250 mg/2 ml 250 mg/2 ml ZENTIVA S.A

1081. B02BX02 CARBAZOCHROMI SALICYLAS

B02BX02 CARBAZOCHROMI SALICYLAS SOL. INJ. 0.3 mg/ml

ADRENOSTAZIN 0.3 mg/ml TERAPIA SA

1082. B03AA02 FERROSI FUMARAS

B03AA02 FERROSI FUMARAS SUSP. ORALĂ 3,00%

FERRONAT® 3% IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.

1083. B03AA03 FERROSI GLUCONAS

B03AA03 FERROSI GLUCONAS COMPR.

ASCOFER ARENA GROUP SA

1084. B03ABN1 FERROCHOLINATUM

B03ABN1 FERROCHOLINATUM SOL. ORALĂ IN PICĂTURI 24 mg Fe/ml

FER-SOL 24 mg Fe/ml E.I.P.I.CO. MED S.R.L.

1085. B03AD02 COMBINAȚII

B03AD02 COMBINAȚII CAPS. ELIB. PREL.
FERRETAB® LANNACHER HEILMITTEL GMBH

1086. B03AD03 COMBINAȚII

B03AD03 COMBINAȚII CAPS.
FERRO SANOL GYN SCHWARZ PHARMA AG
B03AD03 COMBINAȚII DRAJ. ELIB. PREL.
TARDYFERON FOL® LAB. PIERRE FABRE

1087. B03AD04 COMBINAȚII

B03AD04 COMBINAȚII COMPR. MAST.
MALTOFER FOL VIFOR FRANCE S.A.

1088. B03AE01 COMBINAȚII

B03AE01 COMBINAȚII CAPS. MOI
FERRO-FOLGAMMA® WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

1089. B03AE10 COMBINAȚII

B03AE10 COMBINAȚII SOL. ORALĂ
TOT'HEMA LAB. INNOTHERA

1090. B03BA01 CYANOCOBALAMINUM

B03BA01 CYANOCOBALAMINUM SOL. INJ. 1000 µg/ml
SICOVIT® B12 1000 µg/ml 1000 µg/ml ZENTIVA S.A.
B03BA01 CYANOCOBALAMINUM SOL. INJ. 50 µg/ml
SICOVIT B12 50 µg/ml 50 µg/ml ZENTIVA SA

1091. B03BA51 COMBINAȚII

B03BA51 COMBINAȚII DRAJ.
MILGAMMA® WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG

1092. C01EA01 ALPROSTADILUM **

C01EA01 ALPROSTADILUM CONC. PT. SOL. PERF. 500 µg
ALPROSTADIL "PINT" 500 µg 500 µg PINT-PHARMA GMBH

1093. C02LA51 COMBINAȚII

C02LA51 COMBINAȚII DRAJ.
NEOCRYSTEPIN ZENTIVA AS

1094. C04AE01 CODERGOCRINUM

C04AE01 CODERGOCRINUM SOL. ORALĂ IN PICĂTURI 0.1%
CO-DERGOCRIN 0.1% TERAPIA SA
C04AE01 CODERGOCRINUM SOL. ORALĂ IN PICĂTURI 1 mg/ml
SECATOXIN 1 mg/ml IVAX-PHARMACEUTICALS S.R.O.
C04AE01 CODERGOCRINUM PICĂTURI ORALE-SOL. 0.1%
REDERGIN 1 mg/ml 0.1% LEK PHARMACEUTICALS D.D.

1095. C05AA01 COMBINAȚII

C05AA01 COMBINAȚII UNGUENT
HEMORZON ANTIBIOTICE SA

1096. C05AA08 COMBINAȚII

C05AA08 COMBINAȚII SUPOZ.
ULTRAPROCT® INTENDIS GmbH
C05AA08 COMBINAȚII UNGUENT RECTAL
ULTRAPROCT® INTENDIS GmbH

1097. C05AD01 COMBINAȚII

C05AD01 COMBINAȚII UNGUENT RECTAL
DOXIPROCT OM PORTUGUESA S.A.
DOXIPROCT PLUS OM PORTUGUESA S.A.

1098. C05BX01 CALCII DOBESILAS

C05BX01 CALCII DOBESILAS CAPS. 500 mg
DOXILEK 500 mg LEK PHARMACEUTICALS D.D.
DOXIUM 500 500 mg OM PORTUGUESA S.A.

1099. C05CA54 TROXERUTINUM (COMBINATII)

C05CA54 TROXERUTINUM (COMBINATII) CAPS.
GINKOR FORT BEAUFOUR IPSEN PHARMA

1100. C07AB08 CELIPROLOLUM
C07AB08 CELIPROLOLUM COMPR. FILM. 100 mg
CELIPRES® 100 mg RANBAXY U.K. LIMITED
C07AB08 CELIPROLOLUM COMPR. FILM. 200 mg
CELIPRES® 200 mg RANBAXY U.K. LIMITED

1101. C07NAN1 COMBINAȚII
C07NAN1 COMBINAȚII CAPS.
CALMOGEN EUROPHARM SA
C07NAN1 COMBINAȚII COMPR.
DISTONOVAL FABIOL S.A.
C07NAN1 COMBINAȚII COMPR. FILM.
DISTONOCALM® ZENTIVA S.A.

1102. C08CA06 NIMODIPINUM
C08CA06 NIMODIPINUM SOL. PERF. 10 mg/50 ml
DILCEREN® 10 mg/50 ml SLOVAKOFARMA
NIMOTOP® 10 mg/50 ml BAYER HEALTHCARE AG
C08CA06 NIMODIPINUM COMPR. FILM. 30 mg
NIMOTOP® 30 mg BAYER HEALTHCARE AG

1103. C10AD02 ACIDUM NICOTINICUM
C10AD02 ACIDUM NICOTINICUM COMPR. ELIB. PREL. 1000 mg
NIASPAN 1000 mg 1000 mg MERCK KGAA
C10AD02 ACIDUM NICOTINICUM COMPR. ELIB. PREL. 375 mg
NIASPAN 375 mg 375 mg MERCK KGAA
C10AD02 ACIDUM NICOTINICUM COMPR. ELIB. PREL. 500 mg
NIASPAN 500 mg 500 mg MERCK KGAA
C10AD02 ACIDUM NICOTINICUM COMPR. ELIB. PREL. 750 mg
NIASPAN 750 mg 750 mg MERCK KGAA

1104. D01AC05 ISOCONAZOLUM
D01AC05 ISOCONAZOLUM CREMĂ 10 mg/1 g
TRAVOGEN 10 mg/1 g INTENDIS GmbH

1105. D01AC08 KETOCONAZOLUM
D01AC08 KETOCONAZOLUM CREMĂ 20 mg/g
KETOCONAZOL CREMĂ 20 mg/g SC HYPERION SA
D01AC08 KETOCONAZOLUM CREMĂ 2 mg/100 mg
KEFUNGIN 2 mg/100 mg 2 mg/100 mg ANTIBIOTICE S.A.
D01AC08 KETOCONAZOLUM CREMĂ 2%
KETOCONAZOL 2% TIS FARMACEUTIC SA
NIZORAL 2% JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1106. D01AC52 COMBINAȚII
D01AC52 COMBINAȚII CREMĂ
MYCOHEAL® HC DAR AL DAWA PHARMA S.R.L

1107. _

1108. D05AC01 DITHRANOLUM
D05AC01 DITHRANOLUM UNGUENT 0.5%
PSORIANOL 0,5% 0.5% HYPERION SA
D05AC01 DITHRANOLUM UNGUENT 1%
PSORIANOL 1% 1% HYPERION SA

1109. D05AXN1 COMBINAȚII
D05AXN1 COMBINAȚII SOL. CUT.
ASORIAN BIOFARM SA

1110. D07AB10 ALCLOMETAZONUM Protocol: D001L
D07AB10 ALCLOMETAZONUM CREMĂ 0.5 mg/g
AFLODERM 0.5 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.
D07AB10 ALCLOMETAZONUM UNGUENT 0.5 mg/g

AFLODERM 0.5 mg/g A & G MED TRADING S.R.L.

1111. D07AC04 FLUOCINOLONI ACETONIDUM Protocol: D001L

D07AC04 FLUOCINOLONI ACETONIDUM UNGUENT 25,00%

FLUOCINOLON ACETONID 0,025% 0.025% LAROPHARM SRL

1112. D07AC05 FLUOCORTOLONUM Protocol: D001L

D07AC05 FLUOCORTOLONUM CREMĂ 0.25%

ULTRALAN CREMĂ 0.25% INTENDIS GMBH

D07AC05 FLUOCORTOLONUM UNGUENT 0.25%

ULTRALAN UNGUENT 0.25% SCHERING AG

1113. D07CB01 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07CB01 COMBINAȚII CREMĂ

NIDOFLOL ANTIBIOTICE SA

D07CB01 COMBINAȚII UNGUENT

PANDERM GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.

1114. D07CC02 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07CC02 COMBINAȚII UNGUENT

FLUOCINOLON N ANTIBIOTICE SA

1115. D07XB02 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07XB02 COMBINAȚII CREMĂ

TRIAMCINOLON S ANTIBIOTICE SA

1116. D07XC01 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07XC01 COMBINAȚII SOL. CUT.

BELOSALIC A & G MED TRADING S.R.L.

DIPROSALIC SCHERING-PLOUGH EUROPE

D07XC01 COMBINAȚII UNGUENT

BELOSALIC A & G MED TRADING S.R.L.

DIPROSALIC SCHERING-PLOUGH EUROPE

1117. D07XC04 COMBINAȚII Protocol: D001L

D07XC04 COMBINAȚII CREMĂ

TRAVOCORT INTENDIS GmbH

1118. _

1119. D10AD01 TRETINOINUM

D10AD01 TRETINOINUM CREMĂ 0.05%

RETIN-A® 0.05% JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

1120. _

1121. D10AF02 ERYTHROMYCINUM

D10AF02 ERYTHROMYCINUM SOL. CUT. 4 g

ERYFLUID 4 g PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

1122. D10AF52 COMBINAȚII

D10AF52 COMBINAȚII PULB. + SOLV. SOL. CUT. 40 mg/12 mg/ml

ZINERYT 40 mg/12 mg/ml ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

1123. _

1124. G01AF01 METRONIDAZOLUM

G01AF01 METRONIDAZOLUM OVULE 500 mg

FLAGYL 500 mg LAB. AVENTIS

1125. _

1126. G01AXN1 COMBINAȚII

G01AXN1 COMBINAȚII COMPR. VAG.

COLPOSEPTINE® LAB. THERAMEX

1127. G01BDN1 COMBINAȚII

G01BDN1 COMBINAȚII COMPR. VAG.

TERGYNAN LAB. BOUCHARA-RECORDATI

1128. G03AC06 MEDROXYPROGESTERONUM

G03AC06 MEDROXYPROGESTERONUM SUSP. INJ. 150 mg

DEPO-PROVERA 150 mg PFIZER EUROPE MA EEIG

1129. G03DB04 NOMEGESTROLUM

G03DB04 NOMEGESTROLUM COMPR. 5 mg

LUTENYL® 5 mg LAB. THERAMEX

1130. G03GA01 GONADOTROPHINUM CHORIONICUM

Prescriere limitată: Infertilitate anovulatorie.

Pentru tratamentul infertilității masculine ca urmare a hipogonadismului hipogonadotrop;

Pentru tratamentul infertilității masculine asociată cu deficit de LH;

Pentru tratamentul bărbaților care au insuficiență combinată de GH și gonadotropine și la care absența caracterelor sexuale secundare indică o întârziere de maturare.

Pentru tratamentul băieților de peste 16 ani care au manifestări clinice ale hipogonadismului sau ale pubertății întârziate. Tratamentul nu trebuie să depășească 6 luni.

NOTĂ: Cu excepția cazurilor de hipopituitarism sau amenoree primară, pacienta trebuie să fi fost tratată anterior cu citrat de clomifen și/sau gonadorelin, iar tratamentul să fi rămas fără efect (sarcina nu a fost obținută). Femeile care au urmat tratament pentru inducerea ovulației cu alte clase de medicamente și nu au obținut o sarcină necesită evaluare laparoscopică pentru a exclude alte cauze care împiedică apariția unei sarcini. Oligomenoreea trebuie să fie prezentă de cel puțin douăsprezece luni sau amenoreea să fie prezentă de cel puțin șase luni înaintea tratamentului. Înaintea acestui tratament pacientele cu hiperprolactinemie trebuie să fi urmat tratament specific medical sau chirurgical.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

G03GA01 GONADOTROPHINUM CHORIONICUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 5000 ui/ml

PREGNYL 5000 5000 ui/ml NV ORGANON

G03GA01 GONADOTROPHINUM CHORIONICUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ. 500 ui/ml

PREGNYL 500 500 ui/ml ORGANON NV

1131. G03GA02 MENOTROPINUM

G03GA02 MENOTROPINUM LIOF. ȘI SOLV.PT.SOL.INJ. 75ui FSH/75ui LH

MENOGON 75ui FSH/75ui LH FERING GMBH

G03GA02 MENOTROPINUM LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.

MENOPUR FERRING LAEGEMIDLER A/S

1132. G04BCN1 COMBINAȚII

G04BCN1 COMBINAȚII GRAN. ORALE

URALYT-U MADAUS GMBH

1133. H03AA03 COMBINAȚII

H03AA03 COMBINAȚII COMPR. 100 µg + 20 µg

NOVOTHYRAL® 100 100 µg + 20 µg MERCK KGAA

1134. J01CR50 COMBINAȚII

J01CR50 COMBINAȚII PULB. PT. SOL. INJ. 1 g + 1 g

SULPERAZON® 2 g 1 g + 1 g PFIZER EUROPE MA EEIG

J01CR50 COMBINAȚII CAPS. 250 mg + 250 mg

AMPICLOX 250 mg + 250 mg EUROPHARM SA

1135. J01DB04 CEFAZOLINUM

J01DB04 CEFAZOLINUM PULB. PT. SOL. INJ. 1 g

LYZOLIN 1 g MEDICAROM GROUP S.R.L.

1136. J01DE02 CEFPIROMUM

J01DE02 CEFPIROMUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 1 g

CEFROM® 1 g 1 g LAB. AVENTIS

J01DE02 CEFPIROMUM PULB. PT. SOL. INJ./PERF. 2 g

CEFROM® 2 g 2 g LAB. AVENTIS

1137. J01EB05 SULFAMURAZOLUM

J01EB05 SULFAMURAZOLUM COMPR. 500 mg

NEOXAZOL® 500 mg 500 mg ZENTIVA S.A.

SULFAMURAZOL 500 mg ARENA GROUP SA

1138. J01FA06 ROXITHROMYCINUM

J01FA06 ROXITHROMYCINUM COMPR. FILM. 150 mg

ROXAMED® 150 150 mg DAR AL DAWA PHARMA S.R.L

1139. J01GB03 GENTAMICINUM

Prescriere limitată: Infecții cu agent patogen sensibil confirmat pentru acest tip de antibiotic.

Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.

J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA 40 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO
GENTAMICINA SANDOZ® 40 mg/ml 40 mg/ml SANDOZ GMBH
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 40 mg/ml
GENTAMICIN KRKA 40 mg/ml KRKA D.D. NOVO MESTO
GENTAMICINA SANDOZ® 40 mg/ml 40 mg/ml SANDOZ GMBH
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. PARENT. 40 mg/ml
LYRAMYCIN 40 mg/ml MEDICAROM GROUP S.R.L.
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 80 mg/2 ml
GENTAMICIN KRKA 80 mg/2 ml KRKA D.D. NOVO MESTO
J01GB03 GENTAMICINUM SOL. INJ. 80 mg/2 ml
PAN-GENTAMICINE 80 mg/2 ml LAB. PANPHARMA

1140. J01GB07 NETILMICINUM

J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 150 mg/1.5 ml
NETROMYCINE® 150 mg/1.5 ml SCHERING PLOUGH EUROPE
J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 200 mg/2 ml
NETROMYCINE® 200 mg/2 ml SCHERING PLOUGH EUROPE
J01GB07 NETILMICINUM SOL. INJ. 50 mg/2 ml
NETROMYCINE® 50 mg/2 ml SCHERING PLOUGH EUROPE

1141. _

1142. _

1143. J02AC03 VORICONAZOLUM ** Protocol: J012B

J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 200 mg
VFEND 200 mg 200 mg PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM PULB. PT. SUSP. ORALĂ 40 mg/ml
VFEND 40 mg/ml 40 mg/ml PFIZER LTD.
J02AC03 VORICONAZOLUM COMPR. FILM. 50 mg
VFEND 50 mg 50 mg PFIZER LTD.

1144. M01AB55 COMBINAȚII

M01AB55 COMBINAȚII COMPR. GASTROREZ.
ARTHROTEC 75 PFIZER EUROPE MA EEIG
M01AB55 COMBINAȚII SOL. PERF.
NEODOLPASSE FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH
M01AB55 COMBINAȚII SUPOZ.
ACECLOFEN ANTIBIOTICE SA

1145. M01AE01 IBUPROFENUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
M01AE01 IBUPROFENUM SUSP. ORALĂ 100 mg/5 ml
IBALGIN BABY 100 mg/5 ml ZENTIVA AS
IBUGESIC® 100 mg/5 ml DAR AL DAWA PHARMA S.R.L.
NUROFEN® PENTRU COPII, cu aromă de căpșuni 100 mg/5 ml RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED
NUROFEN® PENTRU COPII, cu aromă de portocală 100 mg/5 ml RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED
M01AE01 IBUPROFENUM CAPS. ELIB. PREL. 300 mg
PADUDEN® SR 300 mg 300 mg TERAPIA SA
M01AE01 IBUPROFENUM CAPS. 400 mg
MARCOFEN® 400 mg EUROPHARM SA
M01AE01 IBUPROFENUM COMPR. FILM. 400 mg
IBUPROFEN 400 400 mg CIPLA (UK) LIMITED
PROFINAL 400 mg GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
REUPROFEN® 400 mg 400 mg AC HELCOR SRL
M01AE01 IBUPROFENUM DRAJ. 400 mg
NUROFEN FORTE 400 mg RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INT. LTD.
M01AE01 IBUPROFENUM COMPR. FILM. 600 mg

IBUPROFEN 600 600 mg CIPLA (UK) LIMITED
PROFINAL 600 mg GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
M01AE01 IBUPROFENUM CAPS. 400 mg
MARCOFEN® 400 mg EUROPHARM SA
M01AE01 IBUPROFENUM COMPR. FILM. 400 mg
IBUPROFEN 400 400 mg CIPLA (UK) LIMITED
PROFINAL 400 mg GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.R.L.
REUPROFEN® 400 mg 400 mg AC HELCOR SRL
M01AE01 IBUPROFENUM DRAJ. 400 mg
NUROFEN FORTE 400 mg RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INT. LTD.

1146. M01AE02 NAPROXENUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
M01AE02 NAPROXENUM COMPR. 250 mg
REUXEN 250 mg 250 mg AC HELCOR PHARMA SRL
M01AE02 NAPROXENUM COMPR. 500 mg
REUXEN 500 mg 500 mg AC HELCOR PHARMA SRL

1147. M01AG01 ACIDUM MEFENAMICUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
Se aplică tuturor denumirilor comerciale, formelor farmaceutice și concentrațiilor corespunzătoare DCI-ului.
M01AG01 ACIDUM MEFENAMICUM COMPR. FILM. 500 mg
VIDAN 500 mg VIANEX SA

1148. M01AH04 PARECOXIBUM

Prescriere limitată: Tratamentul simptomatic antiinflamator la pacienții cu intoleranță la AINS neselective.
M01AH04 PARECOXIBUM PULB. + SOLV. PT. SOL. INJ. 40 mg
DYNASTAT 40 mg 40 mg PFIZER LIMITED
M01AH04 PARECOXIBUM PULB. PT. SOL. INJ. 40 mg
DYNASTAT 40 mg 40 mg PFIZER LIMITED

1149. M01AX02 ACIDUM NIFLUMICUM

A se administra cu precauție la pacienții cu istoric de factori de risc sau afecțiuni gastrointestinale.
M01AX02 ACIDUM NIFLUMICUM CAPS. 250 mg
NIFLURIL 250 mg BRISTOL MYERS SQUIBB KFT

1150. M01AA01 PHENYLBUTAZONUM

M01AA01 PHENYLBUTAZONUM SUPOZ. 250 mg
FENILBUTAZONA 250 mg 250 mg SINTOFARM SA

1151. _

1152. _

1153. _

1154. _

1155. M02ACN3 COMBINAȚII

M02ACN3 COMBINAȚII GEL
PERCUTALGINE LABORATOIRES CHEMINEAU

1156. M03BB03 CHLORZOXAZONUM

M03BB03 CHLORZOXAZONUM COMPR. 250 mg
CLORZOXAZON 250 mg 250 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
CLORZOXAZONA 250 mg SINTOFARM SA
CLORZOXAZONA 250 mg 250 mg ARENA GROUP SA

1157. M03BX04 TOLPERISONUM

M03BX04 TOLPERISONUM SOL. INJ. 100 mg/ml
MYDOCALM 100 mg/ml GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04 TOLPERISONUM COMPR. FILM. 150 mg
MYDOCALM 150 mg GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04 TOLPERISONUM COMPR. FILM. 50 mg
MYDOCALM 50 mg GEDEON RICHTER LTD.
M03BX04 TOLPERISONUM DRAJ. 50 mg
TOLPERISON 50 mg 50 mg TERAPIA SA

1158. M09AX01 ACIDUM HIALURONICUM

M09AX01 ACIDUM HIALURONICUM SOL. INJ. 20 mg/2 ml
HYALGAN® 20 mg/2 ml CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH

1159. N02AA59 COMBINAȚII

N02AA59 COMBINAȚII COMPR. 30 mg + 500 mg
PARADOREN 500 mg/30 mg 30 mg + 500 mg ARENA GROUP S.A.
N02AA59 COMBINAȚII COMPR. 60 mg + 500 mg
PARADOREN 500 mg/60 mg 60 mg + 500 mg ARENA GROUP S.A.

1160. N02BA71 COMBINAȚII

N02BA71 COMBINAȚII COMPR.
FASCONAL P GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
FASCOREM REMEDIA SRL

1161. N02BB02 METAMIZOLUM NATRIUM

N02BB02 METAMIZOLUM NATRIUM SOL. INJ. 1 g/2 ml
ALGOCALMIN® 1 g/2 ml 1 g/2 ml ZENTIVA S.A.
N02BB02 METAMIZOLUM NATRIUM PIC. ORALE, SOL. 500 mg/ml
NEVRALGIN 500 mg/ml TERAPIA S.A.

1162. N05BA05 CLORAZEPAS DIKALII

N05BA05 CLORAZEPAS DIKALII CAPS. 10 mg
TRANXENE 10 mg 10 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE
N05BA05 CLORAZEPAS DIKALII CAPS. 5 mg
TRANXENE 5 mg 5 mg SANOFI-AVENTIS FRANCE

1163. N05BA23 TOFISOPAMUM

N05BA23 TOFISOPAMUM COMPR. 50 mg
GRANDAXIN 50 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

1164. N05CD08 MIDAZOLAMUM

N05CD08 MIDAZOLAMUM SOL. INJ. 1 mg/ml
DORMICUM® 1 mg/ml ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
MIDAZOLAM TORREX 1 mg/ml 1 mg/ml TORREX CHIESI PHARMA GMBH
N05CD08 MIDAZOLAMUM SOL. INJ. 5 mg/ml
FULSED 5 mg/ml 5 mg/ml TERAPIA S.A.
MIDAZOLAM 5 mg/ml 5 mg/ml TERAPIA SA
MIDAZOLAM TORREX 5 mg/ml 5 mg/ml TORREX CHIESI PHARMA GMBH
N05CD08 MIDAZOLAMUM COMPR. FILM. 7.5 mg
DORMICUM® 7.5 mg ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
DORMICUM® 7,5 mg 7.5 mg TERAPIA SA

1165. N05CD13 CINOLAZEPAMUM

N05CD13 CINOLAZEPAMUM COMPR. 40 mg
GERODORM® 40 mg GEROT PHARMAZEUTIKA GMBH

1166. N06BA04 METHYLFENIDATUM ***

N06BA04 METHYLFENIDATUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 18 mg
CONCERTA XL 18 mg 18 mg JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.
N06BA04 METHYLFENIDATUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 36 mg
CONCERTA XL 36 mg 36 mg JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.
N06BA04 METHYLFENIDATUM COMPR. FILM. ELIB. PREL. 54 mg
CONCERTA XL 54 mg 54 mg JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.

1167. N06BA09 ATOMOXETINUM ***

N06BA09 ATOMOXETINUM CAPS. 10 mg
STRATTERA 10 mg 10 mg ELI LILLY AND COMPANY LIMITED
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.
N06BA09 ATOMOXETINUM CAPS. 18 mg
STRATTERA 18 mg 18 mg ELI LILLY AND COMPANY LIMITED
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.

N06BA09 ATOMOXETINUM CAPS. 25 mg
STRATTERA 25 mg 25 mg ELI LILLY AND COMPANY LIMITED
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.
N06BA09 ATOMOXETINUM CAPS. 40 mg
STRATTERA 40 mg 40 mg ELI LILLY AND COMPANY LIMITED
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.
N06BA09 ATOMOXETINUM CAPS. 60 mg
STRATTERA 60 mg 60 mg ELI LILLY AND COMPANY LIMITED
Prescriere limitată: Utilizare în tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate.

1168. N06BX02 PYRITINOLUM

N06BX02 PYRITINOLUM DRAJ. 100 mg
ENCEPHABOL® 100 mg 100 mg MERCK KGAA
N06BX02 PYRITINOLUM DRAJ. 200 mg
ENCEPHABOL® FORTE 200 mg MERCK KGAA
N06BX02 PYRITINOLUM SUSP. ORALĂ 80.5 mg/5 ml
ENCEPHABOL® SUSPENSIE 80.5 mg/5 ml MERCK KGAA

1169. N06BX03 PIRACETAMUM

N06BX03 PIRACETAMUM COMPR. FILM. 1200 mg
LUCETAM® 1200 mg 1200 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
NOOTROPIL® 1200 mg 1200 mg U.C.B. SA
N06BX03 PIRACETAMUM SOL. PERF. 12 g
NOOTROPIL 12 g U.C.B. SA
N06BX03 PIRACETAMUM SOL. INJ. 1 g
NOOTROPIL 1 g U.C.B. SA
N06BX03 PIRACETAMUM SOL. INJ. 1 g/5 ml
LUCETAM® 1 g 1 g/5 ml EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
MEMOTAL 1 g/5 ml 1 g/5 ml ZENTIVA SA
N06BX03 PIRACETAMUM SOL. INJ. 3 g/15 ml
LUCETAM® 3 g 3 g/15 ml EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
N06BX03 PIRACETAMUM COMPR. 400 mg
PIRACETAM 400 mg 400 mg ANTIBIOTICE SA
N06BX03 PIRACETAMUM COMPR. 400 mg
MEMOTAL 400 mg 400 mg ZENTIVA S.A
N-PIRACETAM 400 mg MEDUMAN SA
PIRACETAM 400 mg MAGISTRA C&C
PIRACETAM 400 mg 400 mg LAROPHARM SRL
PIRACETAM FARMEX 400 mg 400 mg FARMEX COMPANY SRL
N06BX03 PIRACETAMUM COMPR. FILM. 400 mg
LUCETAM 400 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
PIRACETAM 400 mg 400 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PIRACETAM LPH® 400 mg 400 mg LABORMED PHARMA SA
N06BX03 PIRACETAMUM COMPR. FILM. 800 mg
LUCETAM 800 mg EGIS PHARMACEUTICALS PLC
NOOTROPIL® 800 mg 800 mg U.C.B. SA
PIRACETAM 800 mg 800 mg GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
PIRACETAM LPH 800 mg 800 mg LABORMED PHARMA SA
N06BX03 PIRACETAMUM SOL. ORALĂ 20%
NOOTROPIL® 20% U.C.B. SA

1170. N07CA02 CINNARIZINUM

N07CA02 CINNARIZINUM COMPR. 25 mg
CINARIZIN 25 mg 25 mg LAROPHARM SRL
CINARIZINA 25 mg 25 mg OZONE LABORATORIES
N-CINARIZINA 25 mg MEDUMAN SA
STUGERON 25 mg 25 mg TERAPIA SA

1171. _

1172. P01AX08 TENONITROZOLUM

P01AX08 TENONITROZOLUM CAPS. MOI GASTROREZ. 250 mg
ATRICAN 250 mg 250 mg LAB. INNOTECH INT.

1173. P02CC01 PYRANTELUM

P02CC01 PYRANTELUM COMPR. FILM. 125 mg
HELMINTOX® 125 mg 125 mg LAB. INNOTECH INT.
P02CC01 PYRANTELUM COMPR. FILM. 250 mg
HELMINTOX® 250 mg 250 mg LAB. INNOTECH INT.

1174. P03AAN1 SULFUR

P03AAN1 SULFUR UNGUENT 8,00%
UNGUENT CU SULF 8% 8% GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA

1175. P03AC04 PERMETHRINUM

P03AC04 PERMETHRINUM CREMĂ CAPILARA 1,00%
NIX 1% GLAXO WELLCOME UK LTD.

1176. P03AX01 BENZYLUM BENZOICUM

P03AX01 BENZYLUM BENZOICUM CREMĂ 25,00%
BENZOAT DE BENZIL MK 25% FITERMAN PHARMA S.R.L.

1177. R01AD07 TIXOCORTOLUM

R01AD07 TIXOCORTOLUM SUSP. NAZALA 1,00%
PIVALONE 1% 1% PFIZER EUROPE MA EEG

1178. R01ADN1 COMBINAȚII

R01ADN1 COMBINAȚII SPRAY NAZ.,SUSP.
BIORINIL FARMILA FARMACEUTICI MILANO SPA
R01ADN1 COMBINAȚII SUSP. INHAL.
FLUORORINIL FARMILA-THEA FARMACEUTICI SPA

1179. R01BA52 COMBINAȚII

R01BA52 COMBINAȚII COMPR. ELIB. MODIF.
CLARINASE® SCHERING PLOUGH EUROPE

1180. R02AB03 FUSAFUNGINUM

R02AB03 FUSAFUNGINUM SPRAY BUCOFARINGIAN ȘI NAZAL-SOL. 50 mg/10 ml
BIOPAROX 50 mg/10 ml LES LABORATOIRES SERVIER

1181. R03CA02 EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

R03CA02 EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM SOL. INJ. 10 mg/ml
EFEDRINA 10 mg/ml 10 mg/ml ZENTIVA S.A.
R03CA02 EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM SOL. INJ. 50 mg/ml
EFEDRINA 50 mg/ml 50 mg/ml ZENTIVA S.A.

1182. R03CC03 TERBUTALINUM

R03CC03 TERBUTALINUM SIROP 1.5 mg/5 ml
AIRONYL 1.5 mg/5 ml SEDICO IMPEX S.R.L.

1183. R05CB01 ACETYLCYSTEINUM

R05CB01 ACETYLCYSTEINUM SOL. INJ. 300 mg/3 ml
ACC INJECT 300 mg/3 ml 300 mg/3 ml HEXAL AG

1184. R05CB03 CARBOCISTEINUM

R05CB03 CARBOCISTEINUM SIROP 100 mg/5 ml
HUMEX EXPECTORANT PENTRU COPII ȘI SUGARI 100 mg/5 ml LAB. URGO
R05CB03 CARBOCISTEINUM SOL. ORALĂ 100 mg/5 ml
FLUIDOL 100 mg/5 ml 100 mg/5 ml TIS FARMACEUTIC SA
R05CB03 CARBOCISTEINUM SIROP 20 mg/ml
MUCOTREIS 20 mg/ml ECOBI PHARMACEUTICI SAS
R05CB03 CARBOCISTEINUM SIROP 2%
RHINATHIOL 2% pentru copii și sugari 2% SANOFI-AVENTIS OTC

1185. _

1186. R06AD02 PROMETHAZINUM

R06AD02 PROMETHAZINUM COMPR. FILM. 30 mg
PROMETAZINA ARENA 30 mg 30 mg ARENA GROUP S.A.
Pot apărea efecte secundare semnificative

1187. R06AD07 MEQUITAZINUM

R06AD07 MEQUITAZINUM COMPR. 10 mg
PRIMALAN® 10 mg 10 mg LAB. PIERRE FABRE

1188. R06AE05 MECLOZINUM

R06AE05 MECLOZINUM COMPR. 30 mg
EMETOSTOP 30 mg SPECIFAR SA

1189. R06AX02 CYPROHEPTADINUM

R06AX02 CYPROHEPTADINUM SIROP 2 mg/5 ml
BIOHEPT 2 mg/5 ml BIOFARM S.A.
PERITOL 2 mg/5 ml EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
R06AX02 CYPROHEPTADINUM COMPR. 4 mg
PERITOL 4 mg EGIS PHARMACEUTICALS LTD.

1190. R06AX13 LORATADINUM

R06AX13 LORATADINUM SIROP 1 mg/ml
CLARITINE 1 mg/ml SCHERING-PLOUGH EUROPE
SYMPHORAL® 1 mg/ml 1 mg/ml GEDEON RICHTER ROMÂNIA SA
R06AX13 LORATADINUM SIROP 5 mg/5 ml
LORATADINA BIOFARM 5 mg/5 ml 5 mg/5 ml BIOFARM S.A.
R06AX13 LORATADINUM SUSP. ORALĂ 5 mg/5 ml
FLONIDAN 5 mg/5 ml LEK PHARMACEUTICALS D.D.

1191. S01AA01 CHLORAMPHENICOLUM

S01AA01 CHLORAMPHENICOLUM PULB. + SOLV. PT. SOL. OFT. 0.4%
SIFICETINA 0.4% S.I.F.I. SPA

1192. S01AA13 ACIDUM FUSIDICUM

S01AA13 ACIDUM FUSIDICUM GEL OFT. 1,00%
FUCITHALMIC® 1% LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

1193. S01AA24 KANAMYCINUM

S01AA24 KANAMYCINUM UNG. OFT. 1,00%
KANAMICINA SULFAT 1% 1% ANTIBIOTICE SA

1194. S01AA30 COMBINAȚII

S01AA30 COMBINAȚII PICĂTURI OFT.-SOL.
ANTIBIOPTAL FARMILA FARMACEUTICI
S01AA30 COMBINAȚII PULB. + SOLV. PT. SOL. OFT.
COLBIOCIN S.I.F.I. SPA
S01AA30 COMBINAȚII UNG. OFT.
ENBECIN POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.

1195. S01BA07 FLUOROMETHOLONUM

S01BA07 FLUOROMETHOLONUM UNG. OFT. 1 mg/g
FLUMETOL S UNGUENT OFTALMIC 1 mg/g FARMILA-THEA FARMACEUTICI SPA
S01BA07 FLUOROMETHOLONUM PICĂTURI OFT.SUSP. 2 mg/ml
FLUMETOL S 2 mg/ml FARMILA-THEA FARMACEUTICI SPA

1196. S01BA11 DESONIDUM

S01BA11 DESONIDUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.25%
PRENACID 0.25% S.I.F.I. SPA

1197. S01BC01 INDOMETACINUM

S01BC01 INDOMETACINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.1%
INDOCOLLYRE® 0.1% 0.1% LAB. CHAUVIN

1198. S01BC06 PIROXICAMUM

S01BC06 PIROXICAMUM PIC. OFT., SOL. 0.5%
BRUXICAM 0,5% 0.5% BRUSCHETTINI S.R.L.

1199. S01EB01 PILOCARPINUM

S01EB01 PILOCARPINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 2,00%
DROPIL® 2% BRUSCHETTINI

1200. S01GX06 EMEDASTINUM

S01GX06 EMEDASTINUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.5 mg/ml
EMADINE 0.05% 0.5 mg/ml ALCON LABORATORIES LTD.

1201. S01GX08 KETOTIFENUM

S01GX08 KETOTIFENUM PICĂTURI OFT.-SOL. 0.25 mg/ml
ZADITEN 0,25 mg/ml 0.25 mg/ml NOVARTIS PHARMA GMBH

1202. _

1203. S01XA11 NANDROLONUM

S01XA11 NANDROLONUM PICĂTURI OFT.-SOL. 1,00%
KERATYL® 1% 1% LAB. CHAUVIN

1204. S01XA12 DEXPANTHENOLUM

S01XA12 DEXPANTHENOLUM GEL OFT. 5,00%
CORNREGEL® 5% DR. GERHARD MANN CHEM-PHARM. FABRIK GMBH

1205. S02CA05 COMBINAȚII

S02CA05 COMBINAȚII SOL. AURICULARA
SOLUTIE AURICULARA CU CLORAMFENICOL SI
FLUOCINOLON
BIOFARM SA

1206. R03DX05 OMALIZUMABUM **

Prescriere limitată: Tratamentul adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu astm alergic persistent sever care prezintă test cutanat pozitiv sau hiperreactivitate in vitro la un alergen permanent și care au funcția pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în cursul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice confirmate, în ciuda administrării pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2-adrenergici cu acțiune de lungă durată.

NOTĂ: Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere la pacienții cu astm bronșic mediat cu certitudine prin intermediul IgE.

R03DX05 OMALIZUMABUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ. 150 mg

XOLAIR 150 mg 150 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

R03DX05 OMALIZUMABUM PULB + SOLV.PT.SOL.INJ. 75 mg

XOLAIR 150 mg 150 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

XOLAIR 75 mg 75 mg NOVARTIS EUROPHARM LTD.

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 531 bis din data de 15 iulie 2008

Forma sintetică la data 26-iun-2020. Acest act a fost creat utilizand tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.