

## **DCI: ORLISTATUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 1, cod (A001E): DCI ORLISTATUM**

#### **Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacienții cu obezitate**

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

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

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

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

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu 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, paretezii) și nici asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

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

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

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

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

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

- A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn,

artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

- B. Au un IMC  $\geq 35$  Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.
- C. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% și/sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.
- D. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.
- E. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.
- 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 pacientelor însărcinate sau care alăptează.

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

- A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:
  - a. Vârstă
  - b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri
  - c. 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.

## **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.

## **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, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

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

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

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

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

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

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

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.

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

Criterii de control terapeutic optim:

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

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

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

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

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

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

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

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianța scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

## **Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacienții cu obezitate tratați cu orlistat, cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani**

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

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

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

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

## 1. Categoriile de pacienți - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

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

- A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 5$  unități peste percentila 95 sau un IMC  $\geq 3$  unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la 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.

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

- A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:
  - a. Vârstă
  - b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală
  - c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere
  - d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.
- B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

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

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie à-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

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

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

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

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Criterii de control terapeutic optim:

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

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

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

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

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu 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.

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE**

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

## **DCI: PALONOSETRONUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2, cod (A002C): DCI PALONOSETRONUM**

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

**II. Stadializarea afecțiunii:** EMESIS-UL

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

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

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

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

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei sau
- Se administrează oral 500 micrograme de palonosetron cu aproximativ o oră 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.

## **DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 3, cod (A004C): DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM**

#### **GREAȚA**

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

#### **VOMA**

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

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



8. Optimizați doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24 - 48 h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greață.

Ați găsit cauza reală?



Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.



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

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

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA  Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po  Granisetron 1 - 2 mg.po.sc/zi  Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.	Metoclopramid  10 - 20 mg.tds.po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg.bd/tds./po sau  Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd	Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.

Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd  Ciclizina 50 mg.tds.sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Deregări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică  Ileus dinamic (ocluzie funcțională)	Metoclopramid  10 - 20 mg.tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte  SAU  Haloperidol 3 - 5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase;  +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frică/Anxietate (Greață anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd  Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Greață la mișcare	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc, po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)**

### **I. Indicație terapeutică:**

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină

### **II. Stadializarea afecțiunii: EMESIS-UL**

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

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

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

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

Doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron

### **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/netupitant 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 - nu este cazul
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criteriile de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență

### **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

### **VIII. Prescriptori: Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică.”**



# DCI: PARICALCITOLUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4, cod (A005E): DCI PARICALCITOLUM

### 1. Indicații

Paricalcitolum este recomandat în:

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

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

---

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

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

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

### 2. Tratament

#### Obiectivul tratamentului

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

#### Doze

##### Doza de inițiere:

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

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

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

- a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 μg/kg x 3/săptămână,  
sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în  $\mu\text{g}$ ) x 3 pe săptămână.

Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului ( $> 500 \text{ pg/mL}$  sau  $> 8 \times$  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:  $0,04 - 0,1 \mu\text{g/kg}$  x 3/săptămână,  
sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în  $\mu\text{g}$ ) x 3/săptămână.

### **Ajustarea dozei:**

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG  $< 60 \text{ mL/min}$ ) 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  $1 \mu\text{g/zi}$  sau cu  $2 \mu\text{g}$  x 3/săptămână;
- c. dacă scade cu  $> 60\%$  - se reduce doza cu  $1 \mu\text{g/zi}$  sau cu  $2 \mu\text{g}$  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 paricalcitolum și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).

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

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

### **Întreruperea administrării**

Este recomandată:

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

- a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;
- b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

- c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;
- d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

- a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);
- b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
- c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);
- d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicație cu aluminiu;
- e. absența răspunsului terapeutic definită prin:
  - 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;
  - apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

## Monitorizare

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

- a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de 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. 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. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă adinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

## Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM**

### **I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)**

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

### **II. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitivă) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definițiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existența a cel puțin 2 din 3 criterii:

1. Creșterea cronică și persistentă (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienți cu examinare ecografică normală a căilor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescență cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatică ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă și distugerea căilor biliare interlobulare

Definiția răspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA în doză 13-15mg/kg/zi timp de 12 luni în doză constantă și stabilă și prezintă una din următoarele caracteristici:
  - ALP > 1,5 \* valoarea normală
  - Bilirubina totală > valoarea normală

Definiția intoleranței la UDCA: existența reacțiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever

### **III. Criterii de excludere/contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
2. Obstrucție biliară documentată imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de inițierea tratamentului.

### **IV. Evaluarea preterapeutică**

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat și cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacienții trebuie să efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
  - Punctie biopsie hepatică
  - Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferențial colestată intra vs extrahepatică)
3. Testarea serologică
  - AMA sau ANA specific CBP (marginii perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescență >1/40)
  - AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA
  - Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA



4. Determinarea serică a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubina totală și directă, albumina, INR, creatinina, hemograma, calculul scorului Child-Pugh în cazul diagnosticului de ciroză hepatică
5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă sau alte cauze de colestază  
Medicul prescriptor trebuie să evalueze și eventuala co-existență unor afecțiuni hepatice asociate care ar putea influența răspunsul terapeutic - overlap cu hepatita autoimună sau colangita sclerozantă primitivă, infecții virale B/C, boala Wilson, hemocromatoză, boala alcoolică hepatică, deficit de alpha 1 antitripsină.

Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie inițiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

## **V. Doze și mod de administrare**

### Doze

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

### Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice. Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:

- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi
- Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

### Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

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

### *Reacții adverse hepatotoxice*

S-au observat creșteri de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) la pacienții care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Reacțiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică gravă și deces în cazul unei frecvențe mai mari de administrare a

acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienților cu scădere moderată sau severă a funcției hepatice.

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice **și se oprește definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienții care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**

#### *Pruritul*

Cel mai frecvent și relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvență și severitate depinde de doza de OCA.

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliari (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5mg și ulterior creșterea la 10mg sugerând ca apare acomodarea pruritelui cu titrarea progresivă a dozei.

### **VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului**

Tratament cronic.

Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacienții cu ciroza hepatică clasa Child Pugh A, la 6 luni pacienții cu F0-F3 și apoi anual.

Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatică clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizați mai atent la o lună de la inițierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

### **VII. Întreruperea tratamentului**

Se oprește tratamentul la pacienții cu CBP și cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.

Se oprește definitiv tratamentul la pacienții care, după inițierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C .

### **VII. Prescriptori**

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie și medicina internă.”

# DCI: CALCITRIOLUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 5, cod (A006E): DCI CALCITRIOLUM

### Indicații

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)<sub>2</sub>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 μg/L sau între 20 - 60 μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

### Tratament

#### Ținta tratamentului

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

### Doze

#### Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 μg/zi pe cale orală;
2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă, în funcție de nivelul iPTH:
  - a. 1,5 - 4,5 μg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

- b. 3 - 12  $\mu\text{g/săptămână}$  pentru iPTH 600 - 1000  $\text{pg/mL}$ ;
- c. 9 - 21  $\mu\text{g/săptămână}$  per os pentru iPTH > 1000  $\text{pg/mL}$ .

#### Ajustarea dozei:

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

- a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
- b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 25 - 30%;
- c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;
- d. dacă iPTH scade sub 40 - 70  $\text{pg/mL}$  (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:

- a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;
- b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 0,5 - 1  $\mu\text{g/ședința}$  de hemodializă, fără a depăși doza de 4  $\mu\text{g}$  la o administrare;
- c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1  $\mu\text{g/ședința}$  de hemodializă;
- d. dacă iPTH scade sub 300  $\text{pg/mL}$  (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  $\text{pg/mL}$ , terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

#### **Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

- a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5  $\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
- b. Fosfatemia este peste 4,6  $\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
- c. iPTH scade sub 40 - 70  $\text{pg/mL}$  (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  $\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300  $\text{pg/mL}$ );
- b. fosfatemia este peste 5,5  $\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300  $\text{pg/mL}$ );

- c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
- d. aluminemia crește este peste 60 μg/L;
- e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

## Monitorizare

### 1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

- a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
- b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
- c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

### 2. în BCR stadiul 5 dializă:

- a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
- b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
- c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
- d. aluminemie - semestrial.

## Prescriptori

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

## DCI IMIGLUCERASUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM

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 (formă acută neuronopată);
3. tip 3 (formă 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 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 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.

#### A. 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:

#### **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  $< 10$  g/dl (datorată bolii Gaucher)
  - b. Trombocite  $< 60.000$ /mmc sau
  - c. Neutropenie  $< 500$ /mmc 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, necroză 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

## **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 < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
  - b. Trombocite < 60.000/mmc sau
  - c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară; c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
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)

## **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/kilocorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.**

### **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.

### **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);
    - $\geq$  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\*)

- 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

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului ..... tabel I
- în cursul monitorizării ..... tabel II

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

---

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

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

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

## D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

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



## Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I  
Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Biomorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieții
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc. <sup>1)</sup> ) ACE Fosfataza acidă 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 vârsta 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 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 bine) Somatometrie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

<sup>1)</sup> 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 = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

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

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. <sup>1)</sup> ACE Fosfataza acidă 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) - coloana vertebrală (LL) - pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 18 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieții	X		X	
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

<sup>1)</sup> markeri sensibili ai activității bolii

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

\*\*) IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

\*\*\*) A se vedea în tabelul I

### Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toți pacienții	Pacienți FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienți CU terapie enzimatică	
		La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne și simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Mișcări oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentație					
Tulb. de masticatie	X	X		X	

Tulb. de deglutiție	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fină					
Prehensiune Index-Mediu (vârsta 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, Medicație	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiogramă	X		X		X
Potențiale 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 Genetică Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE)

### I. Indicație terapeutică:

- tratamentul insuficienței pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecțiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

### II. Diagnostic:

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficiențe nutriționale și pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficiență severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 µg / g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 µg / g de scaun și posibilă (reflectând o insuficiență pancreatică ușoară) între cele două valori.
- Având în vedere beneficiile așteptate (calitatea vieții, pierderea în greutate, supraviețuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie inițiat cu promptitudine.

### III. Stadializarea afecțiunii:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică (testare elastază fecală), și stabilirea etiologiei insuficienței pancreatice (pancreatită cronică, postrezecție pancreatică, neoplazie pancreatică)
- **Insuficiența pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criteriile radiologice /ecoendoscopice pentru diagnostic și stadializare.

<b>Tabel 1. Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)</b>
<b><u>Forma ușoară. Cinci criterii esențiale:</u></b> Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Nu necesită analgezie regulată Funcție endocrină și exocrină păstrate Fără leziuni peripancreatice
<b><u>Forma moderată. Cinci criterii esențiale:</u></b> Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide Dovezi ale alterării funcției endocrine/exocrine Fără leziuni peripancreatice
<b><u>Stadiu final.</u></b> Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice - Stricturi biliare - Hipertensiune portală segmentară - Stenoza duodenală <b>Plus cel puțin un criteriu dintre următoarele:</b> - Diabet zaharat - Steatoze
ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

IRM: imagistica prin rezonanta magnetica CT: tomografie computerizata
--

- **După pancreatctomie**, IPE este cea mai frecventă complicație, dar nu întotdeauna imediată, cu excepția pancreatctomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituție.
- **Cancerul de pancreas**: evaluarea stării nutriționale a pacienților cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea și urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienții care pot fi operați, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul și gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil intrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătățirea calității vieții și a toleranței, precum și creșterea aderenței la tratamentele antitumorale.

#### IV. Criterii de includere:

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100  $\mu\text{g/g}$  de scaun.
- Elastaza fecală între 100-200  $\mu\text{g/g}$  în prezența semnelor clinice sugestive, la pacienți cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezența altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbție.
- Prezența cancerului pancreatic
  - Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare – tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna
  - Cefalic - independent de stadiul bolii și independent de valoarea elastazei fecale
  - Corporeo-caudal – în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive
- Rezecția pancreatică
  - în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive

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

- Nu sunt descrise.
- Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.
- Reacții adverse severe – nu sunt descrise (posibile reacții anafilactice).
- Riscuri potențiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

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

- Doza inițială recomandată de enzime, în funcție de greutate, este de 500 U-FE/ kg / masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 și 80.000 de U-FE și o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese și 2 gustări).
- Dozajul se stabilește în funcție de severitatea simptomelor iar dispariția steatoreei la pacienți sugerează un tratament eficient.
- În practică se pot utiliza 25.000 – 50000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se crește doza dacă este necesar.
- Pentru pacienții la care indicația terapeutică este neoplazia, se recomandă 40000 -50000 U-FE la mesele principale, respectiv 25000 U-FE la gustare.

## **VII. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-biologici și periodicitate)

- Parametrii clinici:
  - Optimizarea statusului nutrițional
  - Ameliorarea deficitelor vitaminice
  - Ameliorarea steatoreei
- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni – maxim 1 an între evaluări în prezența stabilității clinice).
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicația cu pancreatină.

## **VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină**

- dieta – include abținerea de la alcool, abținerea la tutun, fracționarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dieta normolipidică bogată în trigliceride cu lanț mediu.
- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A,D,E,K (pot fi administrate inițial parenteral).

**IX. Medici prescriptori:** Tratamentul se inițiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicina internă, oncologie și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.”

# DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7, cod (A010N): DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

### 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 boală cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), tratați sau nu cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

### Tratament

#### Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a 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:
  - Dacă hemoglobina crește  $\geq 11$  g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;
  - Dacă hemoglobina crește  $\geq 11$  g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

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

### **Monitorizare**

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

### **Prescriptori**

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



## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART**

### **I. Indicație terapeutică:**

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.

### **II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific**

#### 1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară inițierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obținerii controlului glicemic.

#### 2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **III. Tratament**

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală și insulină aspart, prandială, cu acțiune rapidă. 1 ml de soluție conține insulină degludec/insulină aspart\* 100 unități în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec și 1,05 mg insulină aspart).

Potența Combi-nației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unități. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

#### *Pacienții cu diabet zaharat de tip 2*

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinație cu medicamente antidiabetice orale, precum și în combinație cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.

Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienților și se administrează împreună cu mesele principale.

### *Pacienții cu diabet zaharat de tip 1*

Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

### *Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei*

Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

#### a) Doza inițială

### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unități la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină.

Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinație cu insulină cu acțiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

#### b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Trebuie ajustate dozele și momentul administrării insulinelor asociate cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinație **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-și ajusteze doza în funcție de necesitățile individuale. În general, pacienții încep tratamentul cu același număr de unități folosit pentru insulina bazală.

### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Combinarea **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinație cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

## V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

### Insuficiență renală și hepatică

Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale

### Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea Combi-nației Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcție de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie utilizată cu precauție la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

### Sarcina

Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Combi-nației Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la femeile gravide.

### Alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Combi-nației (Insulinum Degludec + Insulinum Aspart) în perioada de alăptare.

### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combi-nație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidență mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii și adolescenți, în special la copiii cu vârste între 2 și 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea 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 - omiterea 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 ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

### Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate și/sau întreruperea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienții care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie și, potențial, cetoacidoză diabetică. Afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot conduce la hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

### Reacții la nivelul locului de injectare.

La pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacții la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală și tumefiere la nivelul locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

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

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, 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.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** 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.

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

## DCI INSULINUM DEGLUDEC

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

#### I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți , adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

#### II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți,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 asociere 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 asociere 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 momentului 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.

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba

**b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.**

Pentru pacienții cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

### **Combinații terapeutice**

#### **Utilizarea Degludec în asociere 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  $\geq 65$  ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiența 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 injecție 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**.

## V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (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

### 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 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.

**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.

#### **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 (MAO), 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.

#### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.**

**a. Sarcina.** Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice și de după punerea pe piață a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau feto/neonatală. 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. Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic. 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 trimestrele al doilea și al treilea. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei și ajustarea dozei de insulină în funcție de persoană.

**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.

#### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau 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.

#### **Reacții adverse**

**Hipoglicemia** este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 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 ( $\geq 1/10$ ); 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).

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 anatomiche, 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.

### 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.”

## **DCI COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**

#### **I. Indicație:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză ( SGLT-2).

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

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), 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 μg 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 μg 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 insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1) ) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul

decât metformina și inhibitorii SGLT-2, 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, recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥ 20 și ≤ 30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥ 30 și ≤ 60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqa (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 µg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 µg)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqa (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 µg)*

\*) unități insulină glargin (100 unități/ml)/µg 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 µg 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 $\geq 65$ 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  $\geq 75$  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.

## 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 țintelor 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. 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 greșeală 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**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide și pioglitazonă.

### **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)

## **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, 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.”

## **” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM**

### **I. Indicație terapeutică:**

Combi-nația Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulți, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, în asocieră cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

### **II. Criterii de includere în tratamentul specific**

În asocieră cu metformină, cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, necontrolați sub terapia anterioară pentru a îmbunătăți controlul glicemic, pacienți cărora:

- li s-a administrat anterior medicație antidiabetică orală;
- li s-a administrat anterior insulină și/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecții separate sau în combinație fixă, cu sau fără antidiabetice orale.

### **III. Tratament**

Combi-nații Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecție subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 și 50 de trepte de doză, în pași de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutida este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec. Se administrează subcutanat, respectând același moment al zilei.

#### *a) Doza inițială*

La pacienții aflați pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se inițiază și se titraza ținând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.

- Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
- Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei tratați cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 și analog de GLP1 atunci când se inițiază tratamentul cu Combi-nația Insulina Degludec +Liraglutidum

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

#### b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Tratamentul cu insulină bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

- Tratamentul cu o altă insulină trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinația Insulinum Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg)
- Doza inițială de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru liraglutide de 0,6 mg.

#### c) La pacienții aflați pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice

- Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree
- Tratamentul cu agoniști de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agoniști de receptor GLP-1, doza inițială de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune (de exemplu o doză pe săptămână), acțiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie inițiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.

### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

#### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată 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. Experiența terapeutică cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienții cu vârsta  $\geq$  75 ani este limitată.

#### Insuficiență renală

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea liraglutidei. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală

ușoară, moderată sau severă, care utilizează Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

#### 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 Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

#### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

#### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum.

#### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum 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: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea 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 - omiterea 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 ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

#### 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 pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

### Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienți.

### Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă.

### Deshidratare

Pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum 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.

### Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei

### Pacientii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

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

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, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum 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.

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

## **DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (A10BD07): DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)**

#### **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 $\gamma$  - 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 antihyperglicemic 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 tratamentului:**

- 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.

#### **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**

1. Generale. Combinația (sitagliptină+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. 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.
3. 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 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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BD08): DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)**

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

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți (cu vârsta  $\geq 18$  ani) care:

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformina administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformina 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 metformina și o sulfoniluree.
3. în terapie în combinație triplă cu insulina 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.

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

Adulți cu funcție renală normală (RFG  $\geq 90$  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 doza 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 ( $\geq 65$ 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	Fără ajustarea dozei. Doza maximă de 100 mg/zi
Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.		
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

Combi-nația (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) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

### Copii și adolescenți

Combi-nația (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.

### 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.

### 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.

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

### **Generalități**

Combinarea 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 > 3 x 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 3 x 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.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptină+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.

**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.

**VIII. Prescriptori.** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”



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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg**

**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.

**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).

**III. Monitorizarea tratamentului:**

- 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.

**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.

**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.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului 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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)**

### I. Indicații terapeutice

Combinație Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice:

### II. Criterii de includere în tratamentul specific:

La pacienții insuficient controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții insuficient controlați cu metformin și aceste medicamente
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

### III. Doze și mod de administrare

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienții adulți, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

Adulți cu funcție renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG]  $\geq$  90 ml/min)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conține o doză fixă de dapagliflozin și metformin de 5mg/1000mg

*3.1 Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.*

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinația Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată 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 de hipoglicemie.

*3.2 Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin și metformin*

Pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) și metformin

la Combinația Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de dapagliflozin și metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.



### 3.3. Categoriile speciale de pacienți

#### *A. Insuficiență renală*

O RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin 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.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2-3 doze zilnice. Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu GFR <60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

**Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală**

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcției renale.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Dapagliflozin nu trebuie inițiat. Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Dapagliflozin nu este recomandat.
<30	Metformin este contraindicat.	Dapagliflozin nu este recomandat.

#### *B. Insuficiență hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *C. Vârstnici (≥ 65 ani)*

Deoarece metformin este eliminat parțial prin excreție renală și deoarece este foarte probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți odată cu creșterea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienții vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleție volumică.

### **IV. 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.

## V. Contraindicații

Combi-nația Dapagliflozinum + Metforminum este con-traindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
  - Deshidratare.
  - Infecție severă.
  - Șoc;
- Afecțiuni acute sau cronice ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
- Insuficiență cardiacă sau respiratorie.
- Infarct miocardic recent.
- Șoc;
- Insuficiență hepatică;
- Intoxicație acută cu alcool etilic, etilism.

## VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

### 6.2 Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combi-nației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

### 6.3 Funcția renală

Eficacitatea glicemică a dapagliflozin este dependentă de funcția renală iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil este absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul Combi-nației Dapagliflozinum + Metforminum nu trebuie inițiat la pacienții cu RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut).

### *Monitorizarea funcției renale*

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și anual după aceea.
- În cazul unei funcții renale cu valori ale RFG <60ml/minut și la pacienții vârstnici, de cel puțin de 2-4 ori pe an.
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic
- Dacă funcția renală scade persistent sub o valoare a RFG de 45 ml/minut, tratamentul trebuie întrerupt.
- Metformin este con-traindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

#### 6.4 Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică, și/sau hipotensiune arterială

Se recomandă precauție în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia.

#### 6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

#### 6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

#### 6.7 Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

#### 6.8 Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

#### 6.9 Amputații ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

#### 6.10 Intervenție chirurgicală

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum 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 că funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave.

**VII. 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.

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

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM**

### **I. Indicația terapeutică**

Combi-nația Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg și 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic la pacienți controlați insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

### **II. Criterii de includere/excludere**

#### 1. Criterii de includere in tratament

- pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
- pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

#### 2. Criterii de excludere

- pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- insuficiență renală severă ( $RFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ );
- afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

### **III. Tratament**

#### Mod de administrare

Combi-nația Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei.

#### Doze

##### *a) Adulți cu funcție renală normală ( $RFGe \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

##### *b) La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)*

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de combinația

Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când combinația Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

*c) Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină*

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală*

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

<b>RFGe [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] sau ClCr [ml/minut]</b>	<b>Metformină</b>	<b>Empagliflozin</b>
≥60	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la <60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.
30 până la <45	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin. <sup>a</sup>
<30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

<sup>a</sup>pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului 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 sau înainte de începerea

tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

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

##### Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinației Empagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

##### Cetoacidoză diabetică (CAD)

Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

##### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

##### Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei/combinatiei cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanțe de contrast iodate 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 cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, combinația Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

### Risc de depleție volemică

Se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează , combinația Empagliflozinum + Metforminum și prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinația Empagliflozinum + Metforminum .

### Infecții ale căilor urinare

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

### Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinației Empagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

### Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienții vârstnici combinația Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauție.

### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinației Empagliflozinum + Metforminum.

### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației Empagliflozinum + Metforminum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- 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), HbA<sub>1c</sub> la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum 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.



### **VIII. 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 sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN + DAPAGLIFLOZINUM)**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg**

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

Combi-nația 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.

### **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.

**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.

### **IV. Contraindicații**

Combi-nația 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)

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

#### **Generale**

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### **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 nu trebuie inițiat la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare (RFG),  $RFG < 60$  ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent  $< 45$  ml/minut.
- 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).

### **Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică**

Combinația - 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

### **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.

**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.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”



## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM**

### **I. Indicația terapeutică**

Combi-nația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combi-nația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate

### **II. Criterii de includere/excludere**

#### **1. Criterii de includere in tratament**

- La adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

#### **2. Criterii de excludere**

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Boala cronică de rinichi (RFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dializă
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc
- Pancreatită acută
- Insuficiență hepatică severă
- Sarcină, alăptare
- Copii, adolescenți

### **III. Tratament**

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului combinației ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută pentru combinația ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar. La inițierea combinației ertugliflozin cu sitagliptin se va întrerupe administrarea separată a ertugliflozinei și/sau a sitagliptinei.

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu combinația ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze din combinația ertugliflozin+sitagliptin în aceeași zi.

#### Mod de administrare

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente, indiferent de concentrația recomandată.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții produsului.

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

##### Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (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. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinației **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** și alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

##### Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Este posibil ca după inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor. În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

##### Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți

(DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

#### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

#### Amputații la nivelul membrelor inferioare.

În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

#### Insuficiență renală

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau persistenței ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

#### Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice. Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

#### Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Pemfigoid bulos

În cazul în care este suspectată apariția acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Sarcina, Alăptarea

Nu trebuie utilizat

### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația Ertugliflozinum + Sitagliptinum și periodic pe parcursul tratamentului
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min.

### **VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** 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.

### **VIII. 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 sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”



## DCI VILDAGLIPTINUM

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 30 cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM

#### 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 dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,
2. Ca dublă 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 triplă 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 ( $\geq 65$ 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  $\geq 50$  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)  $> 3$  x 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.

### **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  $> 3 \times$  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  $3 \times$  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 ulcerația.

### **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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI: SAXAGLIPTINUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 31 cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM**

#### **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.

#### **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:**

- 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.

#### **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**

### **Generale**

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

### **Pancreatită.**

**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. 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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI: EXENATIDUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 32 cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM**

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

Exanatidum 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 μg 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 μg 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 țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. 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 μg la 10 μg 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** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”



## **DCI LIRAGLUTIDUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 33 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 tiazolidindionă, 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 tiazolidindionă sau metformin și insulină, când acestea, împreună cu dieta 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 poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid poate fi 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.

### **Asocierea cu insulina**

Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul cu metformin și insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină și monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.

Pentru combinația metformină și insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienților insuficient controlați cu metformin și insulină, care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemizante sau la care a fost înregistrat eșecul terapiei cu: insulină+ metformin + sulfamidă hipoglicemizantă: administrarea unei doze inițiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

### **La Grupe speciale de pacienți**

- Pacienți vârstnici (> 65 de ani)
- Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Pacienți cu insuficiență renală  
La pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiența terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare liraglutid nu este indicat la aceste grupe de pacienți. - 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  
La adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani

### **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 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 (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți
- Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți. Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree. Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată
- Boala tiroidiană: Reacțiile adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.
- 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. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. 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 nicio 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10000$ ); 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

<b>Aparate sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>
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	Greață  Diaree	Vărsături  Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
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 au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

### 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: inițierea se face de către** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI DULAGLUTIDUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM**

#### **I. Indicație:**

Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de: terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemice: metformin, sulfoniluree, pioglitazona, insulina, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

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

##### 1. Dublă terapie:

Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, 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. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și pioglitazona la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și ISGLT2 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- d. 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 vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin și/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau pioglitazona.

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.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoza (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoza (SGLT2i).

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 vârsta > 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 m<sup>2</sup>). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) 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 agoniștilor 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 agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența 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 și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia.

#### Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori: inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”**

## **DCI SEMAGLUTIDUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM**

#### **I. Indicații și criteriile de includere în tratamentul specific:**

##### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă 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, după cum urmează:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1 și 2) + metforminum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree

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

##### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

**Mențiuni de traducere a tratamentului între Semaglutidum oral și Semaglutidum injectabil subcutanat.**

Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c.

Nu se pot administra concomitent forma orală și forma injectabilă.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translați pe Semaglutinum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceștia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translați pe Semaglutidum oral concentrație 7mg sau 14 mg/zi; aceștia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

Doze și mod de administrare

#### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

##### 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.

### 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.

### 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.

### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

#### Doze

Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare

Mod de administrare

Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administrează oral o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.

Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.

Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade

## **II. 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 țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

## **III. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **IV. 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. Ketoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică

#### *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. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

#### *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*

#### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  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 vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### **V. 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.

- VI. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă și/sau orală și de către medici desemnați sau medicii de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

# **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJECTIE REDUSĂ**

## **I. Indicația terapeutică:**

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă.

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere (cumulativ):**

- pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV NYHA), după stabilizarea hemodinamică;
- pacienți cu fracție de ejecție redusă (fracția de ejecție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$ , documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac).

Se poate recomanda dapagliflozinum / empagliflozinum doar ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei (ARB) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei combinat cu un inhibitor al neprilizinei (ARNI), un beta-blocant, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

### **2. Criterii de excludere:**

- pacienții cu RFG  $< 25$  ml/minut (pentru **dapagliflozinum**)
- pacienții cu RFG  $< 20$  ml/minut (pentru **empagliflozinum**)
- Diabet zaharat tip I
- vârsta sub 18 ani
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
- TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozin

## **III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:**

Doza recomandată de dapagliflozinum / empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

## **IV. Contraindicații importante:**

Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcina sau alăptare;
- În caz de intervenție chirurgicală majoră.

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

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau în dializa. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau în dializa.



- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
- Vârstnici ( $\geq 65$  ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusive hematocrit și electroliți).

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

- a. Siguranța tratamentului
  - Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică.
  - Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică  $< 100$  mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum.
- b. Eficiența tratamentului
  - Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei
  - Paraclinic: BNP/NT-proBNP, se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual.

Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

## **VII. Prescriptori:**

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicina internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

## **DCI EMPAGLIFLOZINUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM**

### **I. Indicație:**

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

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

#### 1. Dublă terapie:

- a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Empagliflozinum în asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- c. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- d. Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

#### 2. Tripla terapie:

- a. Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

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

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și 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. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

### **IV. 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.

## V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## VI. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

### 2. Insuficiență renală<sup>\*)</sup>

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $\geq 60$  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. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

---

<sup>\*)</sup> 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.

### 3. 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.

### 4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice

limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

#### 5. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### **VII. 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.

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

## **DCI DAPAGLIFOZINUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM**

### **I. Indicații:**

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice, în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

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

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
2. In terapie combinată cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci cand acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:
  - a. Dublă terapie:
    - Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
    - Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
    - Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
  - b. Triplă terapie:
    - Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
    - Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
    - Dapagliflozinum cu metformin și inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

### **III. 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 iar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă se recomandă aceeași doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

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.

#### **IV. 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.

#### **V. Contraindicații.**

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

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rată de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi inițiată la pacienții cu RFG  $\geq 25$  ml/minut. Datorită experienței limitate, inițierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 25$  ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG)  $< 45$  ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.
- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2 (SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea dozei inițiale de 5 mg și în funcție de toleranță, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum și se instituie tratamentul specific acesteia.

#### **VII. 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.

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

## **DCI LIXISENATIDUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 38 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 μg 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 μg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 μg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dimineața 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 țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. 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 gastro-intestinale. 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 μg 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 medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI BENFOTIAMINUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM**

### **I. Indicații:**

Prevenirea și tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacienții cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor și a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carența de vitamina B1 la pacienții cu diabet zaharat.

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

- pacienți cu diabet zaharat și cu deficit clinic de vitamina B1
- pacienții cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie și/sau tulburări cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

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

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu vârsta peste 18 ani.

### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

Dupa 4 săptămâni de la inițierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamina.

### **V. Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.
- la pacienții cu insuficiență hepatică se impune administrarea cu precauție a benfotiaminei

### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

### **VIII. Prescriptori:**

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.”

## **DCI COMBINAȚII**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAȚII**

#### **I. Indicații:**

Pacienți cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetică și/sau alte afecțiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamin B1 (tiamina) și vitamin B6 (piridoxina).

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

- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamină B1 și B6
- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu diagnostic de neuropatie și/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamină B1 și B6.

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

Doza uzuală este dependentă de concentrația preparatelor.

- Pentru Milgamma N (40mg/90mg/250μg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule pe zi.
- Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.
- Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100mg): Doza recomandată este de 1 drajeu pe zi. În cazuri acute doza poate fi crescută la 1 drajeu de 3 ori pe zi
- Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandată este de 1 comprimat de 3 ori pe zi
- Pentru Milgamma NA fiole(100 mg/50 mg): Doza recomandată este de:
  - pentru începerea tratamentului/afecțiunii acute : 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
  - pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

După 4 săptămâni de la inițierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de combinație.

#### **V. Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.
- tumori maligne

#### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația de vitamină B1 și B6 va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

#### **VIII. Prescriptori:**

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.”

## **DCI: AGALSIDASUM BETA**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA**

#### **I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică**

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

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

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

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

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

##### **3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry (anexa 1):**

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

---

\*) **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

#### **4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).**

### **II. Stabilirea schemei de tratament prin substituție enzimatică la pacienții cu BOALĂ FABRY**

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

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

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu sapon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta sapon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

### **III. Criterii de excludere din tratamentul de substituție enzimatică (anexa 1, anexa 2)**

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

### **IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

<b>Evaluare</b>	<b>Obiective, criterii și mijloace</b>	<b>Periodicitatea evaluării, Recomandări</b>
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip	inițial inițial inițial



	Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie  Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni 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) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni 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 Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, anual 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" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)	Inițial, la fiecare 6 luni*) 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.

**V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituție enzimatică se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.**

**VI. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY**

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială  Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian;  Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii  Profilaxia accidentelor vasculocerebrale  Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; 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. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

## VII. PRESCRIPTORI

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

### 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 agalzidază beta recomandată .....

#### 2. Date clinice

Talia ..... (cm)

Greutatea ..... (Kg)

Data debutului clinic .....

Data confirmării diagnosticului .....

Metoda de diagnostic utilizată:

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

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată .....

Se anexează în copie buletinul de analiză)

#### 3. Evaluarea renală

Data .....		
Creatinina serică .....		
Uree serică .....		
Proteinurie .....		
Creatininurie .....		
Clearance creatininic .....		
Dializă	Da	Nu
Transplant renal	Da	Nu
<b>4. Evaluarea cardiovasculară</b>		
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
<b>5. Evaluarea neurologică</b>		
Data .....		
Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....		
Toleranța la căldură/frig .....		
Durere cronică/acută .....		
Tratament antialgic .....		
Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu
<b>6. Evaluare ORL</b>		
Data .....		
Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu
<b>7. Evaluare gastroenterologică</b>		
Data .....		
Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu
<b>8. Evaluare dermatologică</b>		
Data .....		
Angiokeratoame (prezență, evoluție)		
<b>9. Evaluare respiratorie</b>		

Data .....

Tuse

Da Nu

Sindrom de obstrucție bronșică

Da Nu

Spirometrie

Da Nu

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....

Acuitate vizuală

Da Nu

Oftalmoscopie

Da Nu

Ex. biomicroscopic

Da Nu

**11. Durere/calitatea vieții (chestionare)**

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu agalidază beta (până la data actuală 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:**

Agalidază beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ..... pentru perioada recomandată.

**16. Alte observații referitoare la tratament**

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

**Semnătura și parafa medicului curant**

## Anexa 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 agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

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

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data .....

## **DCI: INSULINUM LISPRO**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9, cod (A015E): DCI INSULINUM LISPRO**

#### **I. Definiție**

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 (echivalent) la 6,9 mg).

#### **II. 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.

#### **III. 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.

#### **IV. 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.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

## **VI. 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.

## **VII. 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.

**VIII. 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.

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





# DCI: INSULINUM ASPART

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10, cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART

### I. Definiție

Insulina aspart 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. Se prezintă sub două variante, insulina aspart și insulina aspart cu acțiune rapidă-insulină aspart cu adăugarea de nicotinamidă (vitamina B3).

### II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. Insulina aspart poate fi utilizată și în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu insulina aspart. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

### III. Doze și mod de administrare:

Doza de insulina 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. 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 insulina aspart, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. 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 administrat imediat după masă.

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. Insulina aspart cu acțiune rapidă are un debut al acțiunii cu 5 minute mai devreme și durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparație cu insulina aspart.

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 perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

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

#### **IV. 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.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. 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.

Insulina aspart și aspart cu acțiune rapidă poate fi utilizată la adolescenți și copii de la vârsta de 1an. Nu există experiență clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acțiune rapidă la copii cu vârsta sub 2ani.

## **VII. 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 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.

**VIII. 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.

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

## **DCI MERCAPTAMINUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM**

### **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 – 200.000 de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire a prognosticului pacientului.

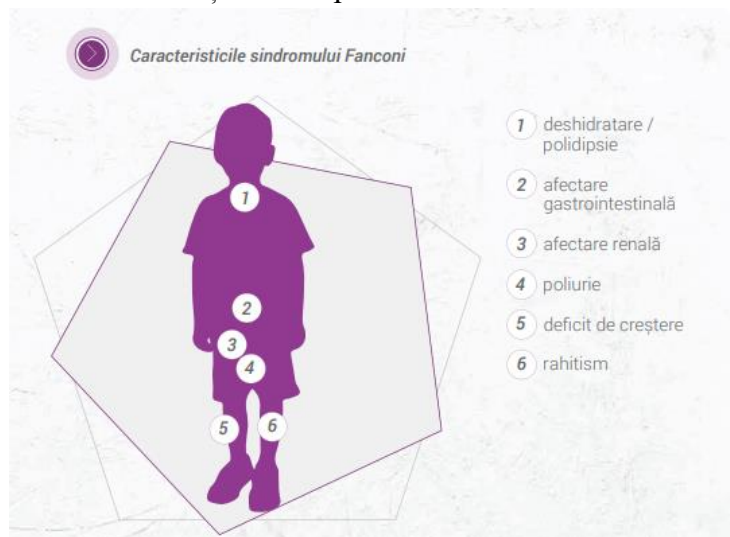
## I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 – 12 luni de viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tublor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți și ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerulară începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

### 1. Principalele manifestări din CN:

#### a) Simptome renale

- **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.



#### b) Simptome extrarenale

- Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis și ochii albaștri, deși boala poate să apară și la bruneti.
- Retardul de creștere este cea mai comună trăsătură, pacienții atingând la vârsta adultă o talie cuprinsă între 124 și 136 de cm.
- Ochii sunt afectați timpuriu prin depunerea cistinei în cornee și conjunctivă, ceea ce duce la apariția fotofobiei, lăcrimării excesive și uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate și periferice și poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.
- Alte complicații extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluții glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie și în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatică scăzute ale testosteronului la băieți și pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofi cerebrale, dificultăți de mers, înghițire, pierderea progresivă a vorbirii și diminuarea funcțiilor intelectuale, chiar orbirea.
- În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferințe pentru mâncare sărată, condimentată și fierbinte și pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.
- În forma intermediară, din adolescență, evoluția clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puțin severe, iar insuficiența renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:

- **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili și prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.
- **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de referință locale. În general, valorile sunt  $> 2$  nmol cistină/mg proteină la pacienții afectați, în timp ce subiecții normali au  $LCL < 0,2$  nmol cistină/mg proteină.
- **Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.
- **Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

### **3. Indicațiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină – un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Stricta aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității în reducerea acumulării de cistină.

### **4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

- este indicat pentru tratamentul CN **confirmate**. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale și **progresia către boală renală în stadiu final**, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

## **II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:**

**a. Obiectivul terapeutic:** tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

- **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de  $1,95 \text{ g/m}^2 / \text{zi}$ . Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de  $1,95 \text{ g/m}^2 / \text{zi}$ . Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.
- **Pacienți adulți diagnosticați recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu  $1/6$  până la  $1/4$  din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de  $1,3 \text{ g/m}^2 / \text{zi}$ , împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină



leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi.

- **Copii și adolescenți diagnosticați recent:** doza de întreținere țintă de 1,3 g/m<sup>2</sup> /zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

Greutate in kilograme	Daza recoamandata in mg la fiecare 12 ore*
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
>50	1000

\* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi

- **Grupe speciale de pacienți:**

- **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate.
- **pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.
- **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.
- **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

## **b. Mod de administrare:**

- Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.
- Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită de tratament. Nu se va dubla doza.
- Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea cisteinei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteinei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cisteamina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.
- Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
- Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
- Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în

aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:

- opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
- opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

A se vedea Anexa 1- RCP

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolență, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

### **IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CN LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**

<b>COPII</b>	<b>De 4 ori pe an</b>
	<b>Crestere si nutritie</b>
	<b>Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale</b>
	<b>Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza si a dezvoltarii pubertare (daca pacientul are peste 10 ani)</b>
	<b>De 2 ori/an</b>
	<b>Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament</b>
	<b>Cel puțin o data pe an</b>

	<b>Examinare oftalmologica</b>
	<b>Status neurocognitiv</b>
<b>ADULT</b>	<b>Cel puțin o dată pe an</b>
	<b>Examinare oftalmologica</b>
	<b>Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament</b>
	<b>Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale</b>
	<b>Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)</b>
	<b>Examinare neurologică/musculară</b>
	<b>Evaluarea funcției pulmonare (spirometrie)</b>
	<b>Pacienții cu transplant renal urmărit de către nefrologi</b>
	<b>Consiliere cu privire la problemele sociale și ocupaționale</b>

<b>Evaluare</b>	<b>Obiective, criteriile și mijloace</b>	<b>Periodicitatea evaluării, Recomandări</b>
Generală	Genotip Anamneză Examen clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial Inițial Inițial, la fiecare 3/6/12 luni
Nefrologică	Cistina leucocitară  Alterarea funcției renale.  Examen de urină, Urocultură, Creatinină Evaluare post-transplant	Inițial, la fiecare 6/12 luni/*  Inițial, la fiecare 3/6/12 luni Inițial, la fiecare 3/6/12 luni În funcție de caz/*
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial/*
Afectarea funcției pulmonare	Spirometrie	Cel puțin o dată/an/*
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Examen clinic  RMN cerebral	Inițial, la fiecare 6/12 luni  *
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examenul lampii cu fantă	Inițial/12 luni/*
Endocrinologică	Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)	Inițial/3/12 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 sau cerebrovasculare

## V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.”

### Referințe:

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002 Jul 11;347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.
2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013 Jan;28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.
3. Cystinosis Research Network (2014)
4. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998 Apr;18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.
5. Emma et al. (2014)
6. Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 12, 365–370 (1998). <https://doi.org/10.1007/s004670050467>.
7. Ballantyne and Trauner (2000)
8. Gahl et al. (2007)
9. Nesterova and Gahl (2008)
10. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moysse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012 Jan;81(2):179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.
11. Ballantyne, Scarvie et al. (1997)
12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. *Am J Med Genet Part B* 144B:444–447
13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.
14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int.* 2012;81(2):127-129. doi:10.1038/ki.2011.301
15. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090
16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(11), 3257-3261.
17. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010 Dec;25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8.

## DCI AGALSIDASUM ALFA

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA

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, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi, și apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

#### I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun 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, dishidroză, telangiectazii;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

##### 2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimaticе, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimaticе sau chiar absența acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

### 3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):

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

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienții diagnosticați începând cu vârsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot iniția tratamentul cu agalsidasum alfa.

### 4. Indicațiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de alfa-galactosidază A).

### 5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

## II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENȚII ADULȚI ȘI COPIII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY

Agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute.

Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

La **copii și adolescenți (7-18 ani)** agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7-18 ani) cărora li s-a administrat agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța.

Nu s-au efectuat studii la **pacienții cu vârsta peste 65 ani** și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpilor la agalsidaza alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu reacții la perfuzie) sau a eficacității.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând

doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saponin farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

(anexa 1, anexa 2)

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

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 (Clearance creatinina)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*



	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 Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24-36 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni 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" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

**Notă:**

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

**V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA** se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

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

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială  Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian;  Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii  Profilaxia accidentelor vasculocerebrale  Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; 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. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicala, neurologie și pediatrie.

**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 agalzidază alfa recomandată .....

#### 2. Date clinice

Talia ..... (cm)

Greutatea ..... (Kg)

Data debutului clinic .....

Data confirmării diagnosticului .....

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori ...../(valori de referință ale laboratorului .....)

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată .....

Se anexează în copie buletinul de analiză)

### 3. Evaluarea renală

Data .....

Creatinina serică .....

Uree serică .....

Proteinurie .....

Creatininurie .....

Clearance creatininic .....

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

### 4. Evaluarea cardiovasculară

Data .....

Tensiunea arterială .....

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

### 5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranța la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

#### **6. Evaluare ORL**

Data .....

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

#### **7. Evaluare gastroenterologică**

Data .....

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

#### **8. Evaluare dermatologică**

Data .....

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

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

Data .....

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucție bronșică Da Nu

Spirometrie Da Nu

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

Data .....

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

#### **11. Durere/calitatea vieții (chestionare)**

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu agalidază alfa (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:**

**Agalidază alfa**

**Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o data la 2 saptamani**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg ..... pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observații referitoare la tratament**

.....

.....

.....

**Semnătura și parafa medicului curant**

**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 Agalzidază alfa privind  
ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a  
tratamentului cu Agalzidază alfa tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu  
riscurile acestui tratament.

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

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare  
pe tot parcursul administrării tratamentului cu Agalzidază alfa.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Agalzidază alfa, precum și cu condiționările aferente  
menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data ....."

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM**

## **I. Generalități**

### **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.

### **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.

### **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/adenoidae	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

### **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.

### **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 idursulfază care este o formă purificată a enzimei lizomale 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**

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;
- istoric de reacții anafilactice/anafilactoide.

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, bronhospasm, hipoxie, afecțiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;
- tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;
- tulburări cutanate - erupții cutanate extinse, eritem cutanat extins.

### 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 elapsoare 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 greutății, 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;

- exacerbarea 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.

## **DCI: VELAGLUCERASE ALFA**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 41, cod (A16AB10): 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 < 10 g/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 complianță 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 μm.

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 imiglucereză 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

### 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 xN\*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 x 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

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

## Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu boală Gaucher

Pacienți fără terapie de substituție 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	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 3 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 12 - 24 luni	semnificative
<b>Hemoleucogramă</b>						

<b>Hb</b>	X		X		X	X
<b>Nr. trombocite</b>	X		X		X	X
<b>Markeri biochimici</b> <b>Chitotriozidaza,</b> sau alți markeri disponibili	X		X		X	X
<b>Evaluarea organomegaliei*)</b>						
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
<b>Evaluarea bolii osoase</b>						
1. IRM**) (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 vârstă egală sau sub 14 ani)	X	X X		X X X	X X X	X X X
3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)		X		X	X	X
<b>5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV</b>		X		X	X	
Teste bio-umorale***)	X			X	X	X
<b>Calitatea vieții</b>						
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)	X			X	X	X

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

\*\*) 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.

\*\*\*) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

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 Spitalul de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

**VI. Prescriptori:** medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, și pediatrie.

# DCI ELOSULFASE ALFA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA

### 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-acetylglucozamina-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 codantă (*galns*) se află pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

### II. 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.

### **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.

### Populații speciale

- *Vârstnici (≥ 65 de ani)*  
Siguranța și eficacitatea elosulfase 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.

**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

### 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 elosulfase 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 amețelile 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

### III. Prescriptori

Medici pediatri, Medicina Interna sau Reumatologie in cazul pacientilor adulti, neurologi, genetica medicala din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul. Evaluare anuala a pacientilor in Centrul de expertiza in boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

## **DCI VELMANAZA ALFA**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 43, cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA**

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 anomaliile 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-manozidoza (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.

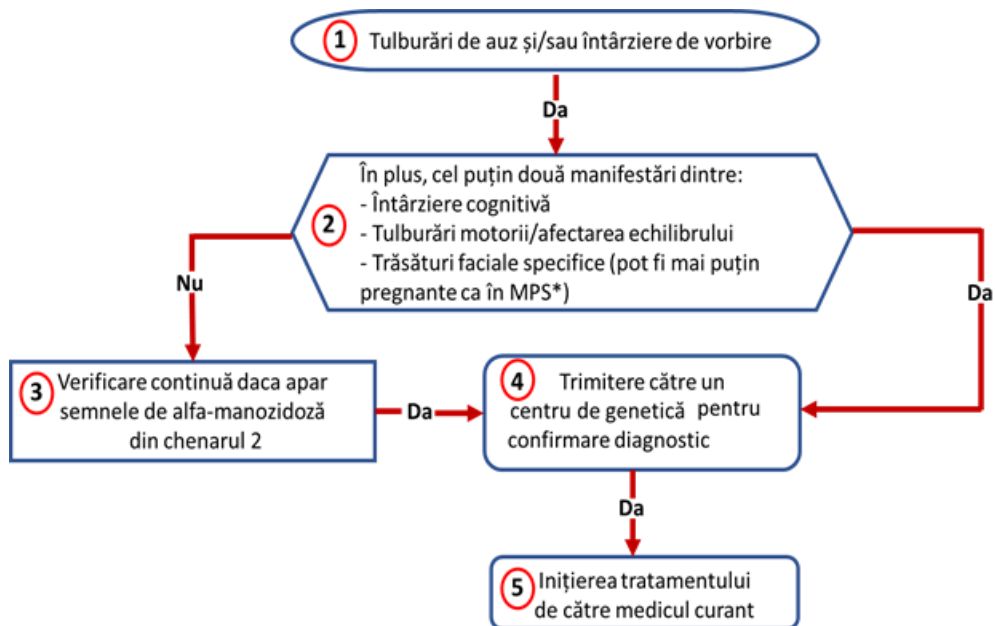
## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

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.

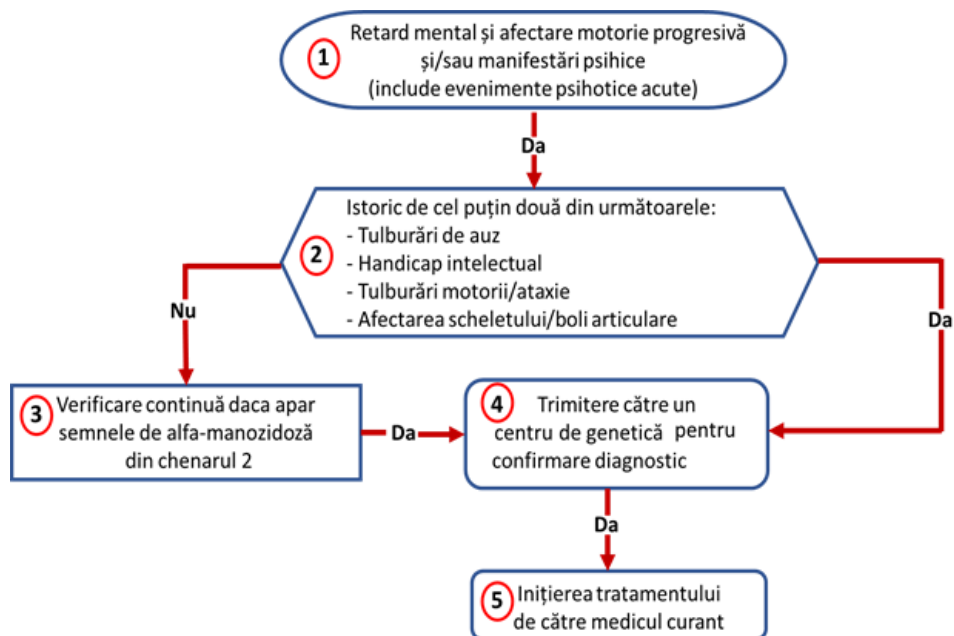
Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **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  $\geq 4 \mu\text{mol/L}$  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 urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozigote 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  $\leq 10$  ani



\*MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienți > 10 ani



### 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 velmanaza 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. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fractie, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

## III. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA 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 inițierea 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	<p>Activitatea enzimatică</p> <p>Genotip</p> <p>Anamneza</p> <p>Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)</p>	<p>inițial</p> <p>Inițial</p> <p>Inițial</p> <p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p>
<p>Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.</p>	<p>Ecografie musculo-scheletală</p> <p>Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)</p> <p>Mineralizarea osoasă</p> <p>osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)</p> <p>RMN cerebral/ coloana vertebrală și</p> <p>Viteza de conducere nervoasă</p>	<p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p> <p>Inițial, si la fiecare 24 luni*</p> <p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 24 luni*</p> <p>Inițial, si la fiecare 6/12 luni</p>
Funcție respiratorie redusă	<p>Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute</p> <p>Determinarea saturației de O2</p> <p>Spirometrie</p>	<p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6/12 luni</p>
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	<p>Tulburări motorii, ataxie.</p> <p>Examen clinic</p>	Inițial, la fiecare 6/12 luni

	RMN cerebral	Inițial, la fiecare 24 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma/ Potențiale auditive evocate	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Cardiologică	Scăderea capacității de efort EKG Ecocardiograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni*
Nefrologică	Alterarea funcției renale. Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecții respiratorii recidivante/ deficit imun Hemo-leucograma Imunograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicrosopic	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 Agentia 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 unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.

# DCI CERLIPONASUM ALFA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA

### 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 tutorei legale și acordul acestuia, dacă este cazul.
- Părintele sau aparținătorul legal are 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**

<b>Grupe de vârstă</b>	<b>Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg)</b>	<b>Volumul soluției de cerliponază alfa (ml)</b>
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.

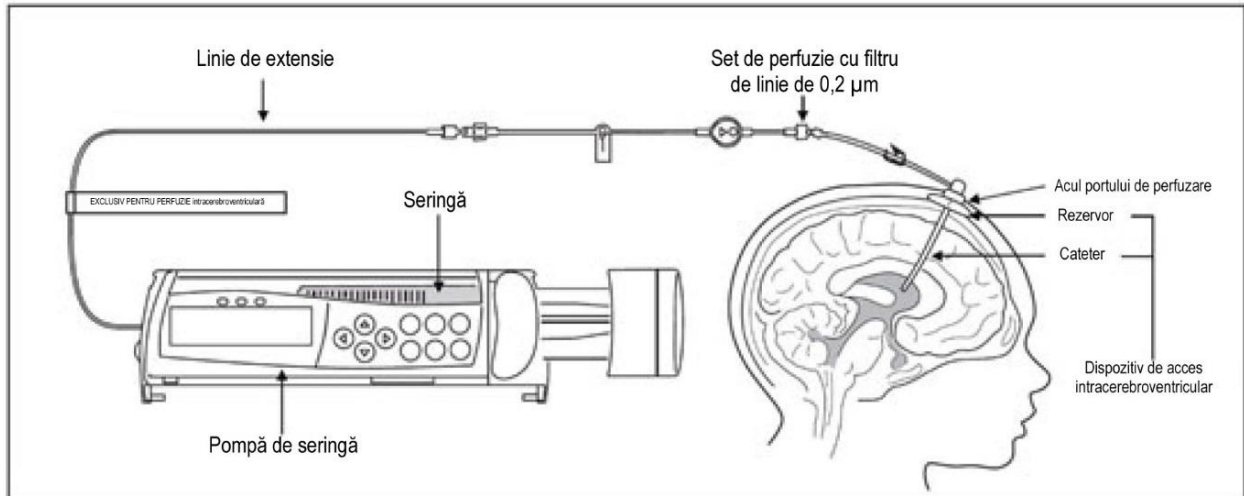
După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluție de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluției de Cerliponasum alfa și pentru menținerea permeabilității 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 μm. 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.



**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

### **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

### ***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.

### ***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 congestionare, 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.

### ***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.

### ***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.

### ***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.

### ***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.

### **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 nemenționate 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.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE**

### **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-sintaza (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/m<sup>2</sup>/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 deficiente 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 deficiente).

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 plasmatice 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 μmol/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/m<sup>2</sup>/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup>/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.
- Hipersensibilitate 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 ulcerare 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.

## **DCI MIGLUSTATUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 46, 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 (celălalt medicament din categoria TRS, disponibil în România), decizând în consecință. Înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1.

#### **Tabelul 1**

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieții
- Hemoleucogramă: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc <sup>1</sup> ) 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; feritină - Teste opționale: imunoglobuline cantitativ 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) - coloană vertebrală (LL)  3. DEXA (de coloana lombara și de col femural bilateral)	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 bine)

### Evaluare la stabilirea diagnosticului

<sup>1</sup> markeri sensibili ai activității bolii

\* unul dintre cele trei teste

\*\* organomegalia se va exprima atât în cm<sup>3</sup> cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/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:  $\leq 5$  MN\* (forma ușoară);  $>5 \rightarrow \leq 15$  MN\* (forma medie)

b) Hepatomegalie:  $\leq 1,25$  MN\* (forma usoara);  $> 1,25 \rightarrow \leq 2,5$  MN\* (forma medie)

\*Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicatia mentionata sub tabele.

## 2. Citopenie:

- a) Hb scazuta (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) -  $< 12$  g/dl  $\rightarrow \geq 10$  g/dl (forme usoare);  $< 10$  g/dl  $\rightarrow \geq 9$  g/dl (forme medii)
- b) Trombocite  $< 150000$ /mmc  $\rightarrow \geq 120000$ /mmc (forme usoare);  $< 120000$ /mmc  $\rightarrow \geq 60000$ /mmc (forme medii)

3. Boală osoasă usoara/moderata definită prin: dureri osoase (daca se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

## III. Criterii de excludere a pacienților

1. Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>)
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 statusul clinic pot fi tratați cu Miglustatum 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  $1,73$  m<sup>2</sup>, 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  $1,73$  m<sup>2</sup> administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

## V. Monitorizarea pacienților

„Intervalele monitorizarea 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:
  - $\geq 11$  g/dl (la femei);
  - $\geq 12$  g/dl (la barbati)

### 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 xN<sup>1)</sup>)

#### 4. Splenomegalia

- obținerea unui volum splenic  $\leq 2-8xN$ <sup>2)</sup>)

#### 5. Dureri osoase

- absente

#### 6. Crize osoase

- absente

#### 7. Ameliorare netă a calității vieții

Notă:

<sup>1)</sup> multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

<sup>2)</sup> multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

### Tabelul II

#### Evaluare in cursul monitorizării

Parametru	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma		
Hb	X	X
Nr. Trombocite	X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc <sup>1)</sup> ) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta		X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*		
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X
Evaluarea bolii osoase		
1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral)		X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloana vertebrala (LL)		X X X
3. DEXA (de coloana lombara si 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

<sup>1</sup> markeri sensibili ai activității bolii

\* organomegalia se va exprima atât în cm<sup>3</sup> cât și în multiplu față de valoarea normală (MN)

corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/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 intrerupere a tratamentului

1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continue tratamentul:
  - diaree (raportată la 80% dintre pacienți), flatulența 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.

În situația intreruperii 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.

## **DCI: PLERIXAFOR**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR**

#### **Indicație**

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

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

**Doza recomandată** de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea 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.

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

- Efecte hematologice

- **Hiperleucocitoză**

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste  $50 \times 10^9/l$  trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- **Trombocitopenie**

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

- Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- **Reacții vasovagale**

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- **Splenomegalie**

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

- **Sodiu**

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

### **Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**Prescriptori:** medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.



## **DCI: SAPROPTERINUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 48, cod (A16AX07S): DCI SAPROPTERINUM**

#### **Criterii de includere:**

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

#### **TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației 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.

#### **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.

#### **Deficitul de BH4**

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

#### **Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

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

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere  $\geq 30\%$  a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

### **Criterii de excludere**

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Prescriptori:** medici din specialitatea 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.

## DCI TEDUGLUTIDUM

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

#### I. Indicația terapeutică

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

#### II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înaintea inițierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală

#### III. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS. Inițierea și monitorizarea trebuie să fie efectuate doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

##### Doze

##### Copii și adolescenți ( $\geq 1$ an)

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea

flaconului cu concentrația de 1,25 mg și de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienții cu o greutate corporală  $>20$  kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă..

*Tabelul 1*

Greutate corporală	Concentrația de 1,25 mg Volum de injecție
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml

9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg

Adulți (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

*Tabelul 2*

Greutate corporală	Concentrația de 5 mg Volum de injecție
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

#### **Mod de administrare:**

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

#### **IV. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.

- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

#### **V. Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu teduglutidă**

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

**VI. Medici prescriptori:** Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie, gastroenterologie pediatrică, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie și terapie intensivă.

## ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS

Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienților cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor.

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

Criterii de includere în tratament

Pacienți cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atât primara (boala congenitală de metabolism) cât și secundara altei afecțiuni hepatice.

Prezentare clinică

Nou-născuți: letargie, vărsături, lipsă de dorință de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine

Simptome de encefalopatie: iritabilitate, stupoare, halucinații, iluzii și comă, patologie psihiatrică, sindrom Reye (înalt sugestiv pentru boala congenitală de metabolism).

Simptome de criză hiperamoniemică: tremor, convulsii, comă.

Funcție neurologică/cognitivă afectată

Teste diagnostice de laborator

Amoniac, pH și CO<sub>2</sub>, gaura anionica, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizi în plasma, acid orotic: amoniac ridicat alături de o glutamina crescută sugerează puternic un UCD.

## Diagnostic diferential

Diagnosticul diferențial este esențial pentru stabilirea unui regim complet de tratament.

## Criterii de excludere din tratament

Lipsa confirmării diagnosticului de tulburare de ciclu ureic

Pacientul confirmat cu tulburari ale ciclului ureic dar a carui afecțiune este controlată doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor

Tratament (se va descrie dar fara a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)

RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

## Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcție de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieții, cu excepția cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

## Adulți, adolescenți și copii

Doza recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat acid fenilbutiric și pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeței corporale și variază de la 4,5 ml/m<sup>2</sup> și zi până la 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi (5,3 g/m<sup>2</sup> și zi până la 12,4 g/m<sup>2</sup> și zi) și trebuie să țină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracționată în prize egale și administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la șase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și de 0,5 ml pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Doza inițială recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat fenilbutirat

8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi (9,4 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu aria suprafeței corporale (ASC) < 1,3 m<sup>2</sup>

7 ml/m<sup>2</sup> și zi (8 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu ASC ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

Doza inițială pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conține aceeași cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:

Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate

(g) x 0,86

Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere

(g) x 0,81

Doza inițială la pacienții care trec de la administrarea de injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de

sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabiliți cu administrare controlată de amoniac, pacienților care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi), cu determinarea concentrațiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.



Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi - 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienții stabiliți, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 50% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;

Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 100% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;

Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită și se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4-8 ore.

Ajustarea dozei și monitorizarea la adulți, adolescenți și copii

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza inițială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină și excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

Ajustarea în funcție de concentrația plasmatică de amoniac

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentrației plasmatice de amoniac în condiții de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. La sugari și copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineața trebuie să se mențină sub LSN.

Ajustarea în funcție de fenilacetilglutamina urinară

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină și pentru a evalua complianța. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreția U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creștere.

În ajustarea dozei trebuie să se țină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, așa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore și de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentrației U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului și/sau lipsa de complianță:

9000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani

7000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienții cu vârsta  $>2$  ani, cu aria suprafeței corporale  $\leq 1,3$

5000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienții cu vârsta  $>2$  ani, cu aria suprafeței corporale  $>1,3$

Dacă valorile punctuale ale concentrației U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianței la tratament și/sau monitorizarea eficacității administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentație) luându-se în considerare creșterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienții complianți, cu scopul de a obține controlul optim al amoniacului (valori în condiții de repaus alimentar în limite normale pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și sub jumătate din LSN pentru pacienți de vârste mai mari).

Ajustarea în funcție de valorile concentrațiilor plasmatice ale fenilacetatului și fenilacetilglutaminei Simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie, în absența valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurrente pot fi semne ale toxicității acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA și PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentrația plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienții fără acumulare de PAA. La pacienții în cazul cărora raportul dintre PAA și PAGN depășește 2,5, creșterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu măsoare formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentrațiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacției de conjugare. În astfel de cazuri, creșterea frecvenței administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA:PAGN mai mic. Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenție atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranța și eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienților cu deficit de N-acetilglutamat-

sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

## Copii și adolescenți

Dozele sunt similare pentru pacienții adulți și pentru pacienții copii și adolescenți.

## Doză omisă

Orice doză care nu a fost luată trebuie omisă și trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulți și în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

## Grupe speciale de pacienți

### Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecți cu vârsta  $\geq 65$  ani suficient pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de subiecții mai tineri. În general, se impune precauție în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvența mai mare a insuficienței hepatice, renale sau cardiace și a comorbidităților sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

### Insuficiența hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate (4,5 ml/m<sup>2</sup> și zi) și trebuie menținută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacității de conversie a PAA în PAGN și necesitatea ca doza să fie redusă și/sau frecvența administrării dozelor să crească. Raportul concentrațiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.

### Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei și insuficiență renală; nu se cunoaște siguranța fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. De preferință, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat și menținut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

## Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente și administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat și amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă. RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienții trebuie informați că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie.

Pentru pacienții care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE. Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojejunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanței active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

## Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.

Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

Chiar și în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienți să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

Absorbția scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subțire, separând fracțiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulație. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absența acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbția lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină și/sau de absorbție a fenilbutiratului și la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală.

Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greață, vărsături, somnolență) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 și 1285  $\mu\text{g/ml}$  la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienți (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolență, confuzie, greață și letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie sunt prezente în absența unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurrente, se va măsura valoarea concentrației plasmatice a PAA și a raportului PAA: PAGN și trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creșterea frecvenței administrării dozelor dacă valoarea PAA depășește 500  $\mu\text{g/l}$ , iar raportul concentrațiilor plasmatice ale PAA: PAGN depășește 2,5.

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze amoniemia

Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp și poate crește concentrația plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi și fenilbutirat de glicerină.

Acid valproic și haloperidol

Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic și de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei.

#### Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreția pe cale renală a metaboliților fenilbutiratului de glicerină, inclusiv

a PAGN.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

#### Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.

#### Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menține valorile normale ale aminoacizilor esențiali și ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U- PAGN și/sau PAA și PAGN plasmatic, precum și ale raportului PAA plasmatic:PAGN.

#### Criterii pentru întreruperea tratamentului

Reacții adverse severe

Post transplant de ficat ortotopic

Lipsa beneficiului terapeutic

Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

## Prescriptori

Medici din specialitatile: pediatrie, genetica medicala, neurologie pediatrica, neonatologie, gastroenterologie, medicina interna, neurologie, anestezie terapie intensiva, endocrinologie, boli infectioase, hematologie.”

## DCI: ELIGLUSTAT

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT

**Indicații: tratamentul de lungă durată la pacienții adulți ( $\geq 18$  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  $< 15 - 20\%$  din valoarea maritorilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

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

**Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglstat pacienții adulți ( $\geq 18$  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.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. 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  $< 60.000$ /mmc sau
  - c) Neutropenie  $< 500$ /mmc sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. 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  $< 10$  g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)



- b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
  - c) Neutropenie (< 500/mm<sup>3</sup>): 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.

#### 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.

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

#### **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 greșfrut sau suc de greșfrut.

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- 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 plasmatice semnificativ crescute de eliglустat.

#### **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 ( $\geq 65$  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 asocieră 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.

### **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.

#### **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 Genetică Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.

## DCI MIGALASTATUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50, cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

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 hemizigoți) 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), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **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  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul 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](http://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 Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*)  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 ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) 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) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni 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" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) 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. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY**

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială  Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă;  PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii  Profilaxia accidentelor vasculocerebrale  Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; 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. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; 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, genetica medicală, neurologie și pediatrie.

**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	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

**6. Evaluare ORL**

Data .....		
Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .....		
Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

**8. Evaluare dermatologică**

Data .....		
Angiokeratoame (prezență, evoluție)		

**9. Evaluare respiratorie**

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

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....		
Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu

**11. Durere/calitatea vieții (chestionare)**

Data completării .....		
Chestionar "Inventar sumar al durerii"		
Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)		
Chestionar PedsQL (copii)		

**12. Efecte adverse ale terapiei cu 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**

## 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 .....

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN**

**Porfirie Hepatică Acută (PHA)** este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiași familii. Cauza este deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteza hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) și porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL și PBG poate leza nervii și poate provoca crize grave de durere, greață, slăbiciune musculară și modificări ale funcției mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri și greață. Complicațiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice și boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatică, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esențială a proteinelor care conțin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista **4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA)** care necesita confirmare genetica:

- **Porfirie Acută Intermitentă (PAI)**
- **Coproporfirie Ereditară (CPE)**
- **Porfirie Variiegata (PV)**
- **Deficiența de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)**

### **I. Indicatia terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)**

**GIVOSIRAN** este indicat pentru tratamentul **porfiriei hepatice acute (PHA)** la **adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.**

### **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran**

#### **II.1. Criterii de includere in tratament**

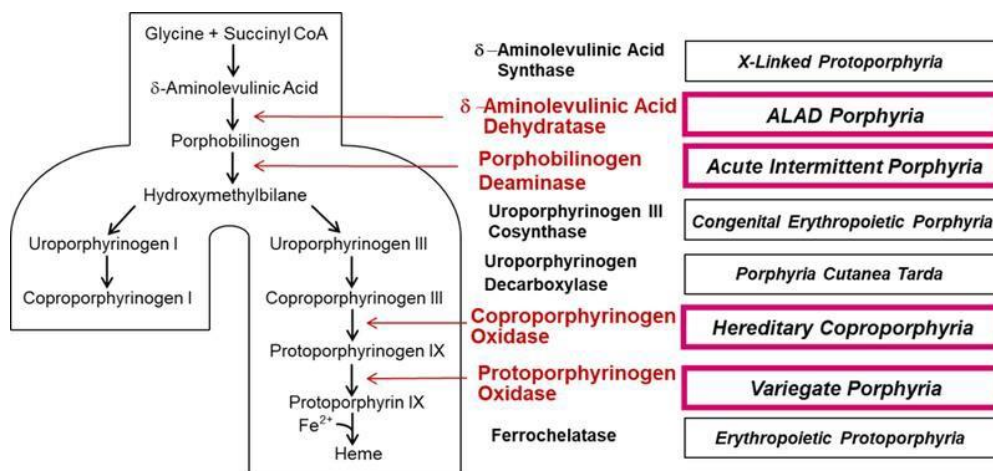
Pacienti adulti si adolescenti cu varsta de 12 ani si peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatica acuta.

**Porfirie acută intermitentă (PAI)**, cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutația celei de-a treia enzime din calea de biosinteza a hemului, cunoscută sub numele de **porfobilinogen deaminază (PBGD)** sau **hidroximetilbilan sintază (HMBS)**.

**Coproporfirie ereditară (CPE)** și **Porfirie variiegata (PV)** rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [coproporfirinogen oxidazei (CPOX) și respectiv

**protoporfirinogen oxidazei (PPOX)].** Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE și PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile AAL și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPE și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

**Porfirie prin deficiența de AAL dehidrază (acid δ- aminolevulinic dehidrază)** se datorează mutației AALD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale AAL urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei eritrocitare libere.



### Tablou clinic

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

**Porfirie acută intermitentă, porfirie variegată și coproporfirie ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale.** Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acțiunea unor factori dobândiți (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool și anumite medicamente) și se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greață, vărsături și constipație, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecința pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice – SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillain-Bare și poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

**Două dintre porfiriile acute prezintă și fotosensibilitate: coproporfiria ereditară și porfiria variegata:** aceasta este cauzată de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.

## II.2. Criterii de excludere

Lipsa confirmării diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).

## III. Tratament

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar;

Givosiran determină printr-un proces natural de interferență, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).

Rezultă astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.

Acest lucru duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și ai altor manifestări cronice ale PHA.

**În ceea ce privește tratamentul, trebuie subliniată importanța profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecțiune.**

## Doze

**Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată.** Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.
- Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrația flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.
- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată o dată pe lună.
- **Datele observate și modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare și o fluctuație mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.**
- Concentrațiile plasmatiche ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activității farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentrațiile plasmatiche scad rapid datorită absorbției la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o**

**perioadă de înjumătățire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menține în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.**

### **Doză omisă**

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

### **Modificarea dozei în caz de reacții adverse**

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei și care prezintă o îmbunătățire ulterioară a concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.

### **Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

- Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.

Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.

- Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecții (doza lunară totală împărțită în mod egal între seringi, cu fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecției.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a brațului.
  - Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.
  - Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

### **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

### **Perioada de tratament**

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.

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

##### **Grupe speciale de pacienți**

###### ***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani

###### ***Insuficiență hepatică***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST)  $> 1 \times$  LSN sau bilirubinemie  $> 1 \times$  LSN până la  $1,5 \times$  LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

###### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFR<sub>e</sub>]  $\geq 15$  până la  $< 90$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup>). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați

###### ***Copii și adolescenți***

**Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani.** Siguranța și eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta  $< 12$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

###### ***Fertilitatea, sarcina și alăptarea***

###### ***Sarcina***

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezența toxicității materne. **Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și riscurile potențiale pentru făt.**

###### ***Alăptarea***

Nu se cunoaște dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.**

###### ***Fertilitatea***

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine.

### **Genotoxicitate/carcinogenitate**

Givosiranul nu a prezentat un potențial genotoxic in vitro și in vivo.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmărește obținerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL)** și **porfobilinogen (PBG)**, în cadrul contextului ameliorării/reducerii intensității tabloului clinic al bolii. Se recomandă **evaluarea INITIALĂ după primele 3 luni de tratament urmata de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.**

- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcției hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament** și după cum se indică clinic ulterior.

### **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- **Lipsa de răspuns clinic și biochimic (AAL și PBG) la tratament**
- **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Reacție anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic și atopie. Semnele și simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit un tratament medical adecvat.

- **Toxicitate semnificativă:**

**Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor:** S-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienții tratați cu givosiran. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 și 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic.** După întreruperea terapiei, în cazul îmbunătățirii ulterioare a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozei mai mici, în special la pacienții care au prezentat anterior creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creșterea secvențială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.



**Efecte asupra funcției renale:** În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creșteri ale creatininemiei și scăderi ale GFRe. În studiul controlat cu placebo, creșterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,07 mg/dl) și a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienței renale a fost observată la unii pacienți cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale în timpul tratamentului.

### **Prescriptori**

Medicii din specialitățile hematologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, și pediatrie.”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM**

### **Introducere**

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Lumasiranului la pacienții cu hiperoxalurie primară tip 1 din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, monitorizarea și oprirea tratamentului.

**HIPEROXALURIA PRIMARĂ (HP)** este o boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenție primară este de a reduce producția hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat și este excretat în principal de către rinichi. Excreția urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficiență renală acută, infecții de tract urinar, insuficiență renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulară pacienții dezvoltă **oxaloză sistemică**, afecțiune multiorganică care se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excretate de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulații și oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcție de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienței renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creștere și de a lua în greutate, insuficiență renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulților. Formele infantile și cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecțiuni. Conform datelor din literatura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 și tip 3, clasificarea efectuându-se în funcție de enzima hepatică deficicientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzată de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.

**HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1)** este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existența unor **mutații în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate), care asociază **disfuncția enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria primară de tip 1 este cel mai frecvent diagnosticată (70-80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilității oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamație și fibroză renală, cu insuficiență renală progresivă. Reducerea funcției renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereților arteriali și venoși, oaselor, maduvei osoase, etc. Nefrolitiază și oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 și 10 ani și insuficiență renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de

specialitate atestă că peste 50% dintre pacienții la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficiență renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.

## **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)**

**LUMASIRAN** este indicat pentru **tratatamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.**

## **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN**

### **II.1. Criterii de includere în tratament**

1. Pacienți din toate categoriile de vârstă, diagnosticați cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declarație de consimțământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.

#### **Tabloul clinic și paraclinic al HP1**

Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condițiile existenței următoarelor caracteristici clinice și paraclinice:

#### **A. Caracteristici clinice și modificări imagistice :**

- **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidențiază adesea mai mulți calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată și radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
- **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulți, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puțini calculi sau fără calculi observabili.
- **Copil cu un prim calcul renal.**
- **Copil mai mic de 12 luni cu insuficiență de dezvoltare și funcție renală alterată**
- **Boală cronică de rinichi sau insuficiență renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**
- **Litiază renală cu calculi compuși exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**
- **Prezența cristalelor de oxalat în orice fluid sau țesut biologic**

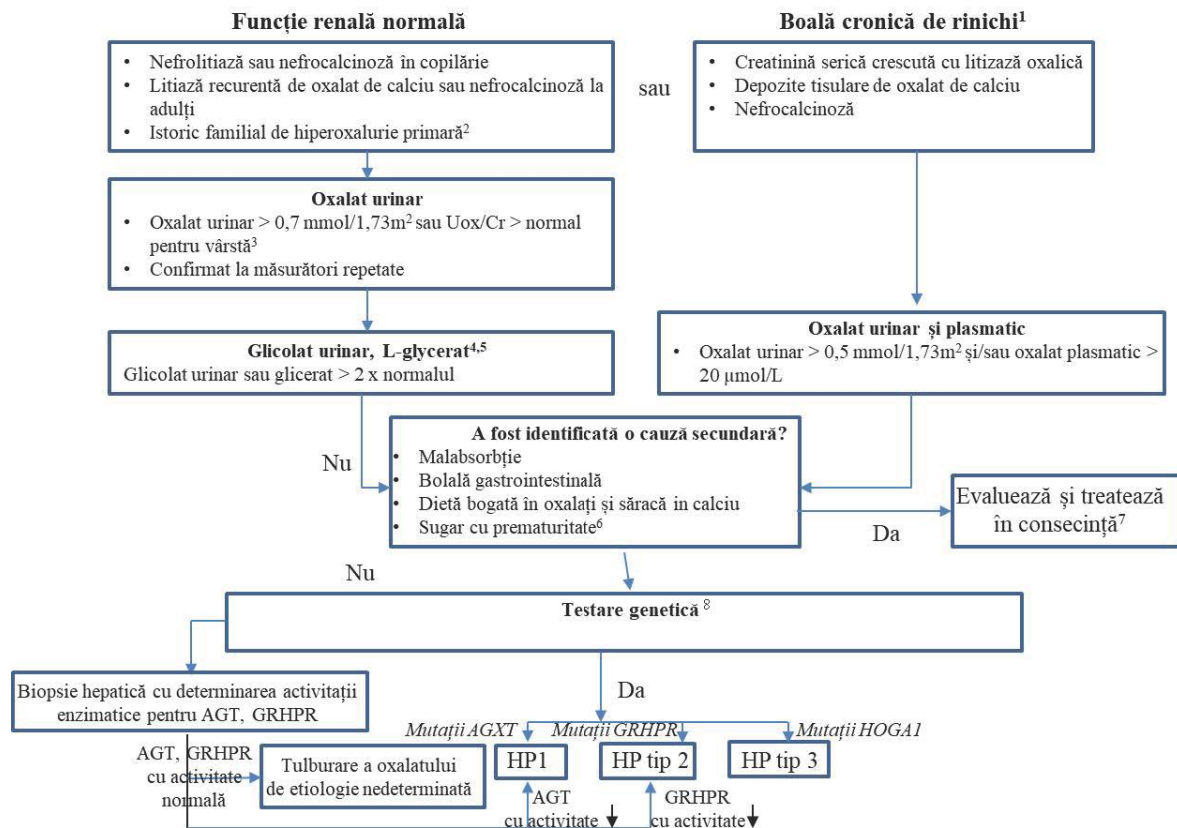
#### **B. Modificări de laborator**

- Excreție urinară crescută de oxalat în mod persistent  $> 0,7 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{zi}$  sau peste intervalul/intervalele de referință legate de vârstă.
- Concentrație crescută de acid glicolic urinar (glicolat) : apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.
- Concentrație plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 și funcție renală normală au de obicei valori normale sau ușor crescute. Valorile substanțial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este  $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . Concentrațiile de oxalat în plasmă  $> 50 \text{ } \mu\text{mol}/\text{L}$  sunt foarte sugestive pentru HP1.

#### **C. Testarea genetică**

- Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutațiilor genetice în **gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate)

**Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare**  
(adaptat după Edvardsson VO et al. *Pediatr Nephrol* 2013; *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct; 28(10): 1923–1942)



1. Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.

2. Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].

3. Proporția oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoși variază continuu în funcție de vârstă.

4. Măsurătorile de oxalat în urină și plasmă și glicolați în urină pentru teste de diagnostic trebuie obținute în timp ce pacientul nu primește suplimente de piridoxină sau vitamine.

5. Creșterea glicolatului în urină în prezența hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primară de tip 1 (HP 1). Creșterea L-gliceratului în urină la un pacien cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.

6. Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriție parenterală care conține aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluții de glucoză și electroliți.

7. Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată și oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.

8. În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primară de tip 1 (HP 1), chiar dacă este găsită o singură mutație, este posibil ca mutații de reglare sau intronice profunde să fie cea doua mutație nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutații asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susține diagnosticul clinic de HP.

## II.2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplica anterior inițierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).
2. Contraindicații: hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

## III. Tratatamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluție injectabilă

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxid-oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentrațiilor de oxalat din urină și din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte față de **enzima alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară**, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al Lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

### 1. Compoziția și forma farmaceutică

Fiecare ml de soluție conține Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.

Fiecare flacon conține 94,5 mg Lumasiran.

Soluție pentru injecție subcutanată.

### 2. Posologie și mod de administrare

- **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreținere începând de la o lună după ultima doză de încărcare**, așa cum este indicat în Tabelul 1.
- Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată. Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

Greutate corporală	Doză de încărcare	Doză de întreținere (început)
sub 10 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze
între 10 kg și sub 20 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 4, luna 5, luna 6 administrare)
20 kg și mai mult	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 4, luna 5, luna 6 administrare)

#### • Doză omisă

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

#### • Mod de administrare:

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa cum este indicat în Tabelul 1.

- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totală împărțită în mod egal între
- seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- **Perioada de tratament**

Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

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

### **IV.1 Grupe speciale de pacienți**

#### ***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

#### ***Insuficiență hepatică***

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times$  LSVN). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) între 60 și  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau moderată (RFG<sub>e</sub> între 30 și 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> = 15- 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), boală renală în stadiu terminal (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranței este justificată la tratarea pacienților cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal.

#### ***Copii și adolescenți***

La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți.

### **IV.2 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

- Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de așteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleze activitatea transportorilor de medicamente.
- Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

## V. Reacții adverse

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (32%).

Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) Med DRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: 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 ( $< 1/10000$ ).

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale <sup>a</sup>	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de injectare <sup>b</sup>	Foarte frecvente

a Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.

b Includ reacții la nivelul locului de injectare : eritem, dureri, prurit, tumefiere , disconfort , modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație, erupție cutanată, echimoze, hematom și exfoliere la nivelul locului de injectare.

## VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmărește ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

### • Recomandări generale de monitorizare:

Tip de monitorizare	Modalitate	Periodicitate
<b>Generală</b>	Anamneză Examen clinic complet	Inițial și la fiecare reevaluare
<b>Analize de laborator</b>	Probe de sânge: - Creatinină, RFG <sub>e</sub> , acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală - Hemogramă	In mod regulat, frecvența depinzând de stadiul BCRsau de situația clinică
	Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24h, urocultură	La fiecare evaluare
	Oxalat urinar din urina colectată 24 h, sau în cazul copiilor raport urinar oxalat/creatinină din spot de urină	La inițierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni
	Alți biomarkeri serici și urinari în funcție de stadiul bolii	
<b>Imagistică</b>	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	CT abdomino-pelvin nativ	Inițial, ulterior anual sau în caz de necesitate
	CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare	Pentru pacienții cu RFG <sub>e</sub> < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar
	Radiografiile osoase	Pentru pacienții cu RFG <sub>e</sub> < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar
	Ecografie cardiacă	Initial, ulterior în caz de necesitate
<b>Examinare</b>	Evaluare urologica, cardiologică, hematologică,	Atunci când RFG <sub>e</sub> < 30

<b>multidisciplinară</b>	oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc in funcție de stadiul bolii și datele clinice.	ml/min/1.73m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar
--------------------------	---	---

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată

Se recomanda evaluarea INITIALA dupa primele 4 luni de tratament consecutiv, urmata de evaluarea PERIODICA la 6 luni.

- **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

- **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

Se recomanda intreruperea tratamentului cand raportul beneficiu clinic/risc este scazut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus) :

1. Lipsa de răspuns clinic și biochimic la tratament (**concentrația urinara de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de suprafata corporala, RFGe, creatinina, albumina sau alti biomarkeri disponibili**)
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

## **VII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie si genetica medicală.”



# DCI: INSULINUM LISPRO

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO

### I. Definiție

Insulina lispro este un analog de insulină cu profilul al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituită 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)

### II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

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

### III. 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 administrată numai prin injecție subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrată intravenos.
3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injecție trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.
4. 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.

### IV. Monitorizarea tratamentului

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

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

## **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

## **VI. 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.

## **VII. 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.

**VIII. 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.

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

# DCI: INSULINUM ASPART

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 12, cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART

### I. Definiție

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

### II. Criterii de includere

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

### III. 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.

#### **IV. 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.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. 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.

## **VII. 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.

**VIII. 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.

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

## **DCI INSULINUM GLULIZINA**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 13, cod (A019E): 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 glulizina 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

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

Adulții și copiii 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 asocieri 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.

## DCI: PIOGLITAZONUM

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (A020E): 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  $\geq 30$  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

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

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

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

## **IV. Contraindicații**

- 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 greutatei 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. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)**

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

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

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

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

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid. (Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

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

#### **III. Contraindicații**

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

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

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

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

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

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

## **V. Reacții adverse**

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

## **VI. Prescriptori**

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

## **DCI: SITAGLIPTINUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (A022E): 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 agoniști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

#### **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 $\gamma$ , 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.

#### **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 vârsta 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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

# DCI: INSULINUM DETEMIR

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17, cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR

### I. Definiție

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.

### II. 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.

### III. 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 agoniști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agoniști 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. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).
6. Insulina detemir poate fi administrată la pacienții vârstnici, cu vârsta  $\geq 65$  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

#### **IV. 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.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

#### **VI. 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.

## **VII. 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.

**VIII. 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.

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

# DCI: INSULINUM GLARGINE

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18, cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE

### I. Definiție

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).

### II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin 100 unități/ml 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, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani.

### III. 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 injecție la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.
4. Locurile de injecție din cadrul unei regiuni de injecție aleasă trebuie alternate de la o injecție la alta.
5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargin este dependentă de injecția sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

### IV. 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.

## **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

## **VI. 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 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.

## **VII. 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.

**VIII. 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.

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

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

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (A025E): 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:**

Combinația 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 Combinație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinația 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 Combinație.

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

#### **III. Contraindicații**

Combinația 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.

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

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

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

1. Acidoza lactică
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 utilizată 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 în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI: INSULINUM LISPRO**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20, cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO**

#### **I. Definiție**

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).

#### **II. 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.

#### **III. 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.

#### **IV. 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.



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

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

#### **VI. 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.

#### **VII. 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.

**VIII. 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.

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

# DCI: AGLUCOSIDASUM ALFA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (A030Q): 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,  $\alpha$ -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 vârstă 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:
  - o 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;
  - o 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;
  - o 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  $\alpha$ -glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;
- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei  $\alpha$ -glucozidazei (localizată pe 17 q; 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).

**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.

## **DIABET ZAHARAT**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT**

#### **Introducere:**

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburări metabolice care pot 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. (după definiția OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Acesta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiția WHO/IDF 2012).

#### **Screening-ul diabetului și prediabetului la adulții asimptomatici**

- Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

- Rudă de gradul I cu diabet
- Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
- Istoric de boală cardiovasculară
- Hipertensiune arterială ( $\geq 140/90$  mmHg sau pe terapie pentru hipertensiune)
- Nivelul de colesterol HDL  $< 35$  mg/dL și/sau un nivel de trigliceride  $> 250$  mg/dL
- Femeile cu sindrom de ovar polichistic
- Sedentarismul
- Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
- Pacienții cu prediabet (A1C = 5.7-6.4%, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranței la glucoză) trebuie testați anual.
- Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestational sau care au născut feți cu greutatea la naștere  $> 4000$ g.

- Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

### Criteriaile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

<b>HbA1c ≥ 6.5%</b>
SAU
<b>Glicemie plasmatică a jeun ≥ 126 mg/dl</b> Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puțin 8 ore
SAU
<b>Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO ≥ 200 mg/dl</b> TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidrată dizolvată în apă
SAU
<b>Glicemie plasmatică în orice moment al zilei ≥ 200 mg/dl în prezența simptomelor de hiperglicemie</b>

### Figura 1.

În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat și modificat după [1],[2].

### Criteria de diagnostic pentru prediabet

<b>Alterarea glicemiei a jeun</b> <b>Glicemie plasmatică a jeun = 100-125 mg/dl</b> Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puțin 8 ore
<b>Alterarea toleranței la glucoză</b> <b>Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO = 140-199 mg/dl</b> TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră dizolvată în apă
OR
<b>HbA1c ≥ 5.7-6.4%</b>

Figura 2. Criteria de diagnostic pentru prediabet. Adaptat și modificat după [1],[2].

### Depistarea și diagnosticul diabetului zaharat gestational (DZG)

- Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24–28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet
- Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6-12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO și criteria de diagnosticare pentru populația generală

- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani
- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nedagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criteriile de diagnosticare pentru populația generală
- Pentru diagnosticul DZG se efectuează TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24–28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet
- TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.
- Diagnosticul de diabet gestational se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:
  - Glicemie a jeun: 92 mg/dL
  - Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL
  - Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

### **Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)**

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor  $\beta$ , care induce deficit absolut de insulină)
  - Autoimun (90% din cazuri)
  - Idiopatic (10% din cazuri)
2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
3. **Diabet zaharat gestational** (diabet diagnosticat în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină).
4. **Tipuri specifice de diabet** – diabet secundar.
  - **Defecte genetice ale funcției celulelor  $\beta$**  (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)
  - **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc)
  - **Afecțiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplazie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
  - **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
  - **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)
  - **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
  - Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulenic, sindromul „Omuli rigid”), etc.
  - Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klinefelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

### **CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI**

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficiență beta-celulară severă, ca urmare a distrucției autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiență 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. (figura 3)

Stadii clinice evolutive					
Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie			
Tipuri de Diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranței la glucoză Glicemie bazală modificată	Diabet zaharat		
			Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supraviețuire
Diabet zaharat tip 1	←		→	→	→
Diabet zaharat tip 2	←		→	→	
Alte tipuri Specific					
Diabet Gestational					

**Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat.** Adaptat și modificat după [1],[2].

La nivel mondial, populația 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% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalența DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.



Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul și criteriile de tratament conform ghidurilor internaționale, validate de date clinice recente, precum și de practică medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat și a complicațiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 și pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce privește managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabilește 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 actualizate IDF[1], ADA[2] și EASD[3]:

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorința și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control și vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic și controlul ponderal.

### **Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate**

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].
- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.
- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

#### **ADA**

HbA1c: < 7,0%\*

Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl\*

Glicemie capilară postprandială†: < 180 mg/dl

\* Obiectivele trebuie individualizate.

† Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcută la 1-2 ore după începutul mesei.

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat și modificat după [2],[3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

### **Tratamentul nefarmacologic**

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutrițională) și activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, și doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice și acestea sunt ulterior menținute).

**Tratamentul farmacologic** include terapia non-insulinică și insulinoterapia. (figura 4,tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale și terapii injectabile cu agoniști de receptori de glucagon-like peptide-1- AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 și unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă și triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicație absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ și DZ gestațional

# MEDICAȚIA HIPOGLICEMIANȚĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: ABORDARE GENERALĂ

TERAPIA DE LINII ÎNȚĂI ESTE REPREZENTATĂ DE METFORMINȘI MĂSURI EXTINSE DE STIL DE VIAȚĂ (INCLUSIV GESTIONAREA GREUȚĂȚII ȘI EXERCITII FIZICE)

PENTRU A EVITA EFECTUL DE INERTIE CLINICĂ SE REEVALUEAZĂ ȘI SE AJUSTEAZĂ PERIODIC TERAPIA (3-6 LUNI)

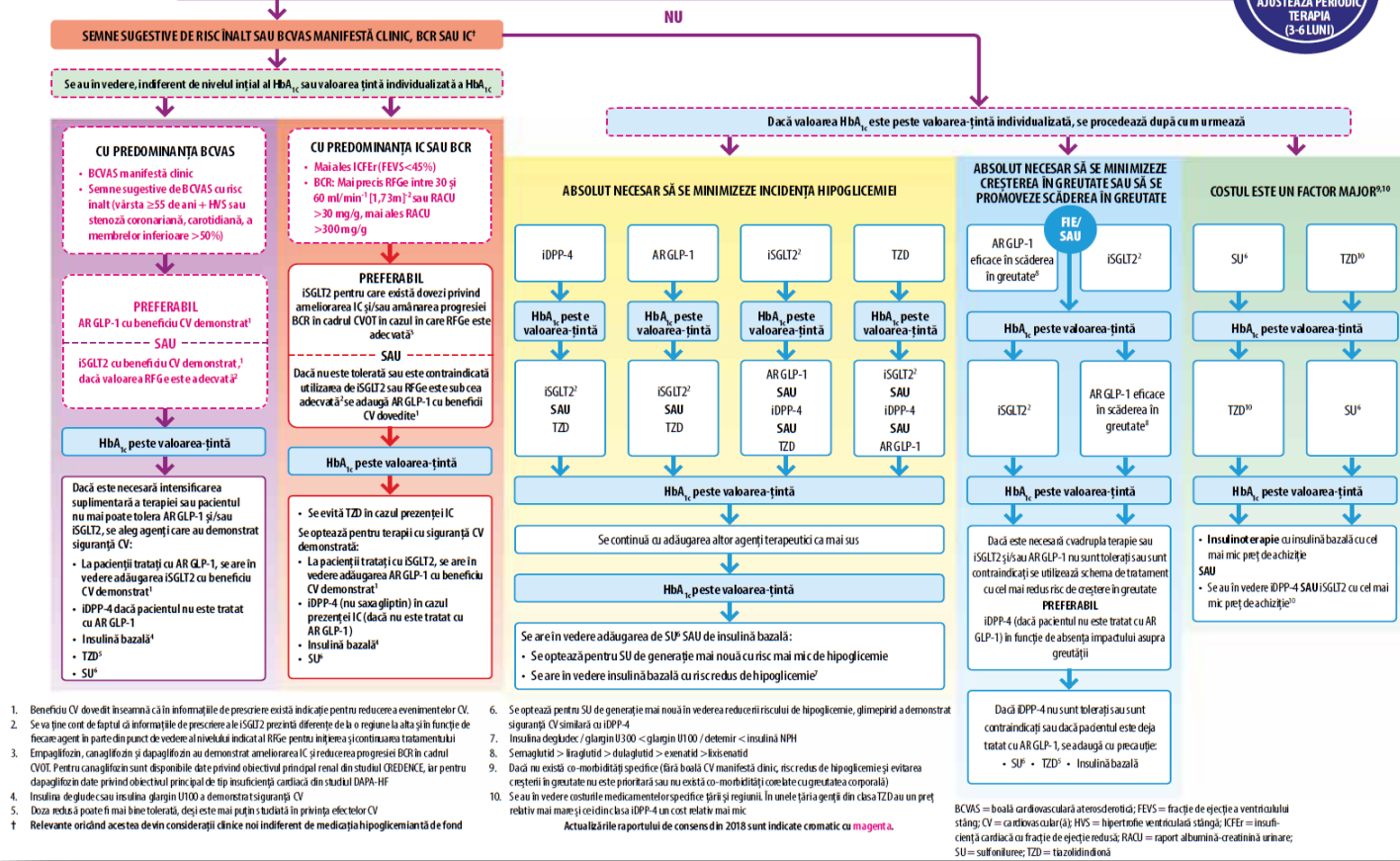


Figura 4. Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 : abordare generală. Adaptat și modificat după [2],[3].

**Beneficiile și limitările terapiei anti-diabetice**

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare
<b>Biguanide</b> Metformin	Mare Glicemie bazală	Potențial benefic în BCV aterosclerotică	Neutru	Neutru/ Ușoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral
<b>Inhibitori de SGLT-2</b> Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu în insuficiența cardiacă și BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	Neutru	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică Infecții genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie Risc de fracturi și amputații (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	Oral
<b>Agoniști de receptor/antagoniști de GLP-1</b> Exenatid cu eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid Semaglutid	Mare Glicemie postprandială	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree) Posibile reacții la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil s.c/Oral (Semaglutide)
<b>Inhibitori de</b>	Intermediară	Risc potențial	Neutru	Neutru	Potențial risc de	Oral

<b>DPP-4</b>		pentru				pancreatită acută	
Sitagliptin	Glicemie	insuficiență				Dureri articulare	
Saxagliptin	postprandială	cardiacă:					
Linagliptin		Saxagliptin					
Vildagliptin							
<b>Inhibitori de alfa glucozidază</b>	Intermediară		Neutru	Neutru	Efecte adverse	Oral	
Acarboză	Glicemie postprandială				gastrointestinale (flatulență, diaree)		
Migliitol							
Voglibose							
<b>Sulfonilureice</b>	Mare		Risc crescut de hipoglicemie	Creștere ponderală	↓ Precondiționarea ischemică	Oral	
Glibenclamid	Glicemie		Glucagonul este		cardiovasculară		
Gliclazid	bazală și		ineficient în		(Sulfonilurece din generația I)		
Glimepirid	postprandială		corecția acestor		Contraindicate în		
Gliquidona			hipoglicemii.		insuficiența hepatică		
Glipizid			Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS				
			Risc ↓: gliclazid, glimepirid				
<b>Glinide</b>	Intermediară		Moderat	Creștere ponderală	Contraindicat în	Oral	
Repaglinide					insuficiența hepatică		
Nateglinide	Glicemie postprandială						
			Crescut	Creștere	Hipoglicemie		Injectabil

<b>Insulină</b>	Mare			ponderală	Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	s.c./Inhalator
	Glicemie bazală – insulină bazală					
	Glicemie postprandială – insulină prandială					
<b>Analogi de Amylină</b>	Mare		Neutru	Scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături)	Injectabil
Pramlintide	Glicemie postprandială	Beneficiu	Neutru	Creștere ponderală	Edeme	Oral
<b>Tiazolidindione</b>	Mare	potențial în BCV		ponderală (retenție de fluide)	Insuficiență cardiacă	
Pioglitazona	Glicemie postprandială	aterosclerotică			Fracturi	
					Cancer vezical	

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice și insulina\*.

\*Observație: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

## 1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin și măsuri extinse de stil de viață (inclusiv gestionarea greutateii și exerciții fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutateii corporale, creșterea activității fizice la 30–45 de minute/zi), și reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficiența tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la–maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agoniști PPAR- $\gamma$ ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienții cu obezitate și la cei  $\geq$ cu risc crescut de hipoglicemie; agoniștii PPAR- $\gamma$  nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să țină cont de existența recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțin rezultatele terapeutice, în condițiile unei aderențe și complianțe bune la tratament și regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

## 2. Terapie combinată

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

### **Dubla terapie:**

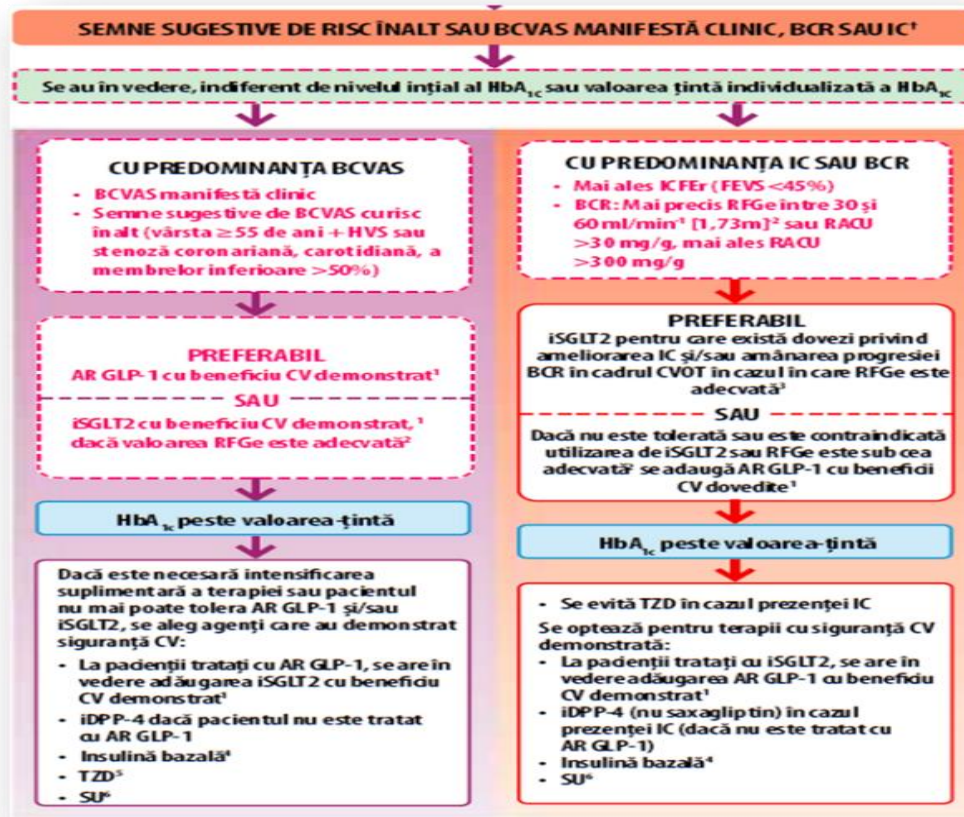
În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate și anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc și comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

A. La pacienții **CU semne sugestive de risc înalt (vârsta  $\geq$ 55 ani și hipertrofie ventriculară stânsă sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare  $>$ 50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă)** au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular și cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat — în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agoniștii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal.(table 2,3)



**Fig. 4a** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU** semne sugestive de risc înalt sau **BCVAS** manifestă clinic, **BCR** sau **IC**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
  2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGc pentru inițierea și continuarea tratamentului
  3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
  4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
  5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

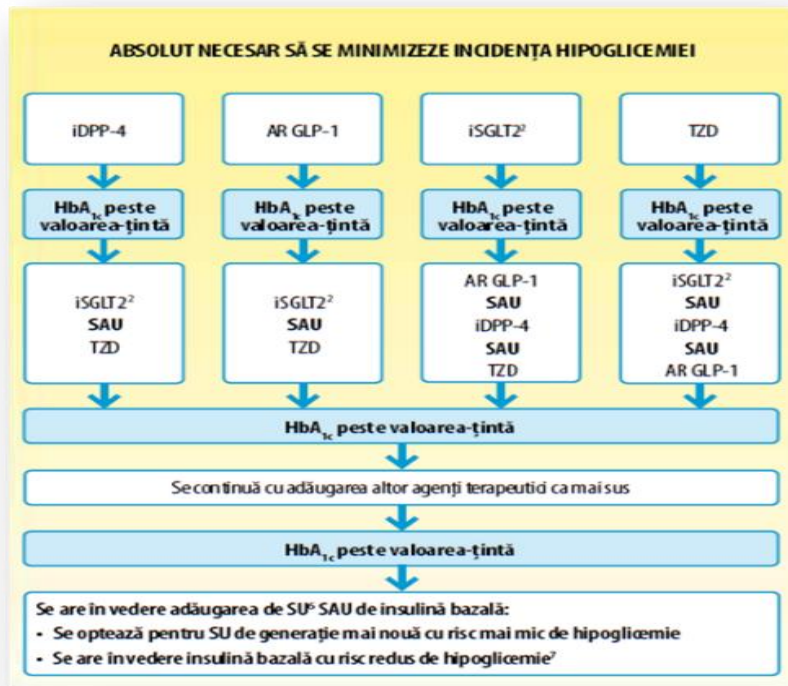


6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
  7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
  8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
  9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
  10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
- Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

**B. La pacienții FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă),** alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate și prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale și costul sau accesul la medicație* și în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemice asociată la metformin:

La pacienții cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP-4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR- $\gamma$  (Figura 4b).



**Fig. 4b** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ** semne sugestive de risc înalt sau **BCVAS** (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, **BCR** (boala cronică de rinichi) și **IC** (insuficiență cardiacă) și la care este absolut **necesar să se minimizeze incidența hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

### Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFG pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U<sup>100</sup>/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

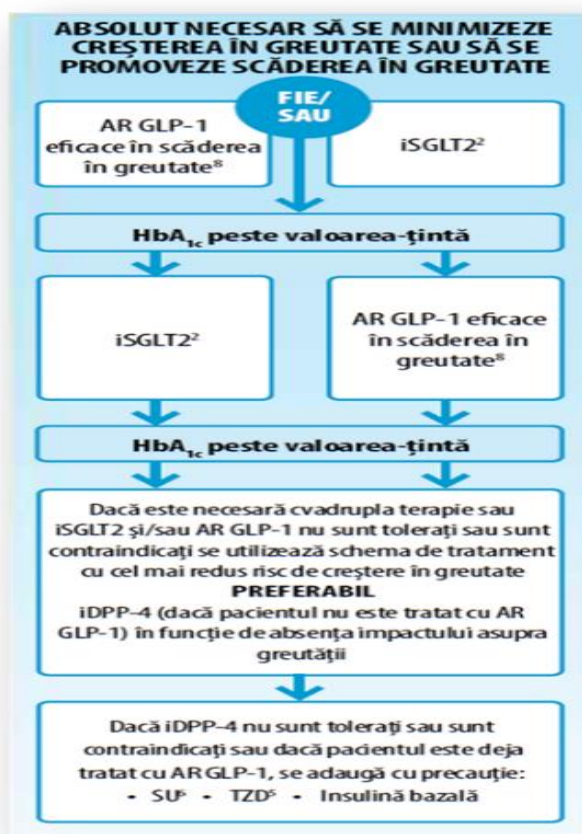
BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență

Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).



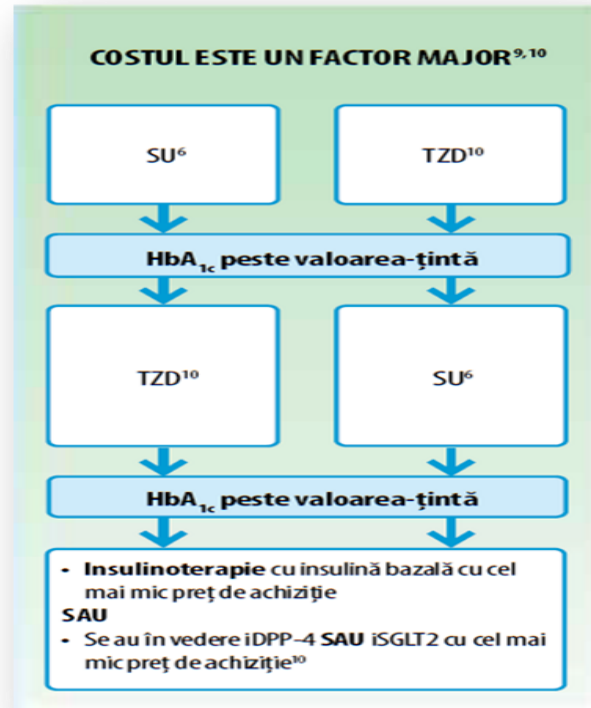
**Fig. 4c** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ** semne sugestive de risc înalt sau **BCVAS** (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, **BCR** (boala cronică de rinichi) și **IC** (insuficiență cardiacă) și la care este absolut **necesar să se minimizeze creșterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

### Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
  2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
  3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
  4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
  5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV  
† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
  6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glicemipirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
  7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
  8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
  9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
  10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
- Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFe = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca și etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să țină cont de potențialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie și de efectele asupra greutății (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus- Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ține cont de diferențele între reprezentanții acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite și Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glicemipirida și gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaționale au ridicat îngrijorări, deși constatările din recenzii sistematice recente nu au constatat nicio creștere a mortalității prin toate cauzele în comparație cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studul ADVANCE) și glicemipirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educația pacientului și folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generație nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauție în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienții mai în vârstă și cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)



**Fig. 4d** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ** semne sugestive de risc înalt sau **BCVAS** (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, **BCR** (boala cronică de rinichi) și **IC** (insuficiență cardiacă) și la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

### Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glicemipirid a demonstrate Siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea Creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)  
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.  
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

### **Triplă terapie:**


Este recomandată la pacienții care nu ating țintele glicemice individualizate pri dubla terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepția contraindicațiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR- $\gamma$  și sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).


În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca și în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemice. (tabel 2,3)


De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemice) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR- $\gamma$  + agonist GLP-1) în combinațiile permise de protocoalele în vigoare.


În cazul dublei și triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemice de tip combinații în doză fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea complianței și aderenței pacienților la tratament.



 : asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv

 : asociere posibilă dar atenție la reducerea dozei/precauție la modificarea dozei

 : asocieri posibile dar în baza protocolului de boală și a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinație/asociere medicamentoasă în doză fixă)

 : asociere medicamentoasă imposibilă și nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.

eRFG(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	eRFG >/ = 60	eRFG 59 - 45	eRFG 44 - 30	eRFG 30 - 15	eRFG < 15
Metformin			se ajusteaza doza/prudenta		
Sulfoniluree		se prefera Gliquidona deoarece se metabolizeaza hepatic			
Repaglinina					
Acarboza					
Linagliptin					
Saxagliptin		se ajusteaza doza/prudenta			
Sitagliptin			se ajusteaza doza/prudenta		
Vildagliptin		se ajusteaza doza/prudenta			
Canagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	se ajusteaza doza/prudenta			
Dapagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				
Empagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				
Dulaglutid					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Semaglutid					
Insulina		risc de hipoglicemie indus de reducerea clareance-ului renal al insulinei			

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcție de RFGe, adaptat și modificat după [4]





=medicație permisă fără restricții



=medicație permisă cu ajustarea dozei/precauție,

=medicație nerecomandată

## INSULINOTERAPIA

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecții multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv inițierea tratamentului cu insulină. 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 semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanți, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari și pe durata lungă de timp.

### I. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Diabet nou diagnosticat (cu opțiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină și întreruperea terapiei cu insulină):
  - o Glicemie  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezența simptomelor de hiperglicemie;
- Ineficiența regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depășește valoarea țintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecții, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc – necesar tranzitoriu de insulină
- Complicații acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină și lactație.

### II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii și/sau HbA1c repetat peste țintele stabilite individualizat); și

- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
  - o Erori în dietă;
  - o Nivel redus de activitate fizică;
  - o Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);
  - o Infecții;
  - o Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de inițierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

### **III. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei:**

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

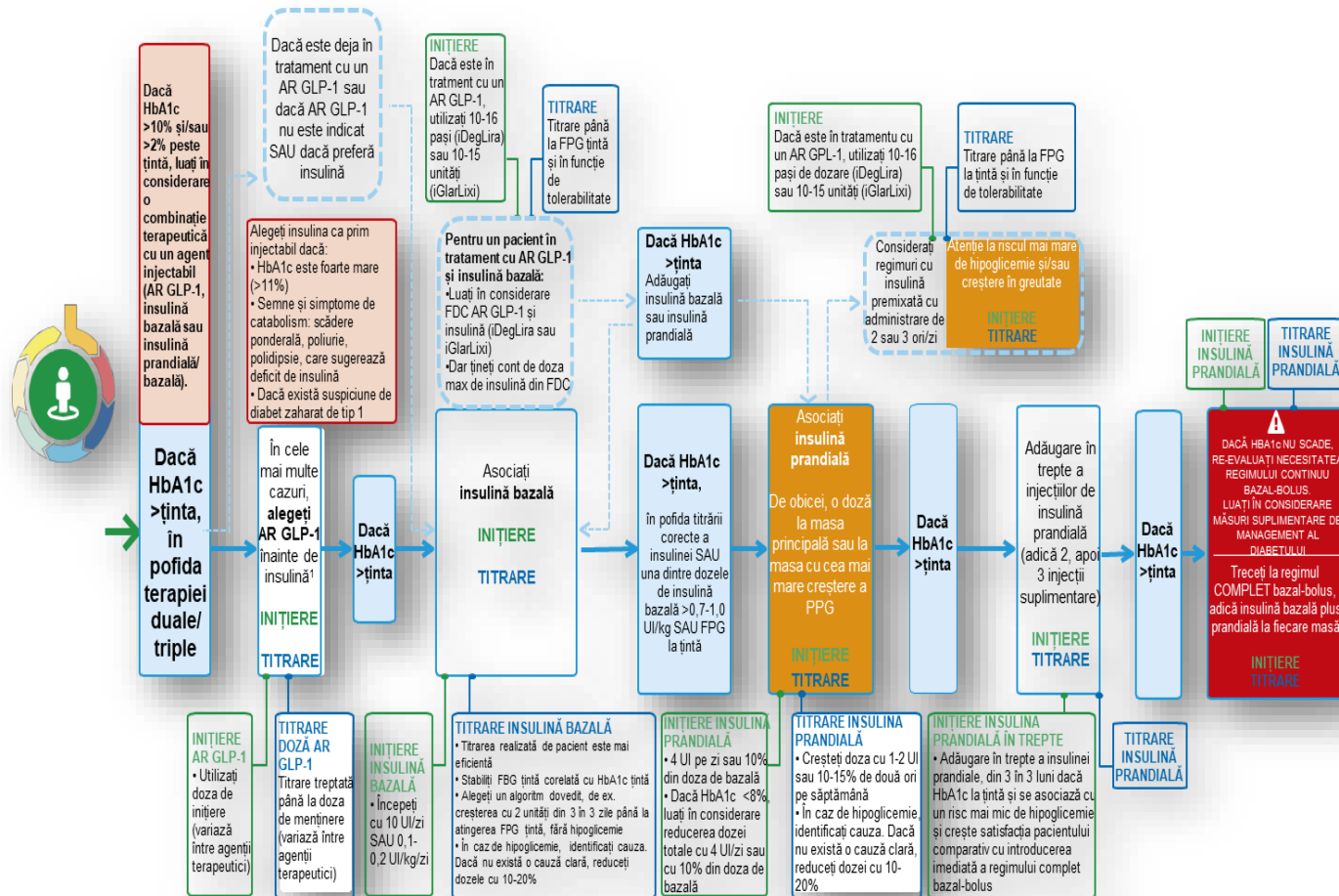
La pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

### **IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:**

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenție coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția de terapie intensivă.

V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)

**Figura 5:** Intensificarea tratametului injectabil. Adaptat și modificat după [2].



1. Luați în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcție de: preferința pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutateii sau frecvența administrării injecțiilor. Dacă este prezentă BCV, luați în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit. FDC, combinație în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat *a jeun*; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat *a jeun*; PPG, glicemie post-prandială

### **Tratamentul cu insulină bazală**

Este recomandat ca primă modalitate de inițiere a terapiei cu insulină la pacienții cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea și menținerea țintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acțiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală — administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acțiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;
- hiperglicemie bazală și pe timpul zilei — administrare dimineața (luați în considerare injecții multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acțiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când inițierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienți cu hiperglicemie severă și HbA1c cu mult peste ținta terapeutică, inițierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opțiune terapeutică, mai ales la pacienții relativ tineri cu speranță mare de viață. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1–0,2 unități/kg sau 10 unități.
2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobate și în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:
  - Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;
  - În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
  - În cazul pacienților cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.
3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4–5 zile, cu creșterea treptată a dozei cu 2–4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.
4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este  $>0,3-0,5$  unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1–3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (>100 unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse. Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

## **Tratamentul intensiv cu insulină**

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecții zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

### I. Principiile terapiei intensive cu insulină:

- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;
- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;
- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

### II. Algoritmul tratamentului cu injecții multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;
- Și
- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineața. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

### III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

#### 1. Indicații:

- a. Necesari de insulină în doze mici (de ex., la copii);
- b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
- c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
- d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;
- e. Hiperglicemie matinală;

- f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
  - g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.
2. Contraindicații:
- a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;
  - b. Compliantă redusă la tratament;
  - c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

### **Analogii de insulină**

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

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

**Analogii de insulină cu acțiune rapidă** (lispro, aspart, glulizină), 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** (glargină, detemir, degludec) 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. Analogii 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 detemir 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** 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 insulinoaterapiei cu analogi de insulina**

Inițierea insulinoaterapiei cu analogi de insulina 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 de la insulina umană la analog de insulina** se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei complianțe crescute la tratament.
2. În condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentată, în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate 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 insulina la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenți: Aspart de la  $\geq 2$  ani, Lispro, Glulizina, Glargină, Detemir de la  $\geq 6$  ani, Lispro NPL  $\geq 12$  ani, Degludec  $\geq 1$  an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30  $\geq 10$  ani, Lispro 25, Lispro 50  $\geq 12$  ani
2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL
3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

### **RECOMANDĂRI**

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta  $>45$  de ani și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin un factor suplimentar de risc pentru diabet.
2. În săptămânile 24 – 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestational.
3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutatei corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> și cu vârsta <60 de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.
5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).
6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renala și menținerea HbA1c  $\leq 7,0\%$  (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.
7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.
8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârsta >40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ țintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C țintă <70 mg/dl (1,8 mmol/l).
9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ țintă și fără factori de risc, LDL-C țintă este <100 mg/dl (2,6 mmol/l).
10. Tensiunea arterială recomandată ca țintă este <130/80 mm Hg.
11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicina. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.
12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estima conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.
13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proporțiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.



14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2-3 zile, dar de preferat în fiecare zi.
15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpul fiecărei vizite ulterioare.
16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.
17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.
18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toții pacienții cu diabet zaharat și familiile/aparținătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.
19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.
20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.
21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.
22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.
23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecția cardio-renală și pentru a obține sau menține nivelul țintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1-5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3-6 luni.
24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicațiile, cumulumul de factori de risc, morbiditățile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente și/sau cu insuficiența cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 și unii agoniști GLP-1.
26. La pacienții cu cumul de factori de risc și/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele două clase terapeutice – iSGLT2 și AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.
27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii și pe măsura intensificării terapiei.
28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.
29. Pacienții cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă ( $< 54$  mg/dl; de ex.,  $< 3,0$  mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.
30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.
31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștiență păstrată (glicemie  $\leq 70$  mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezența hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.
32. La pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.
33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.
34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.

35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și statusul socio-economic.
36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.
37. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.
38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.
39. Eficiența intensificării 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 continuă educația și etapa terapeutică.
40. Pacienții, inclusiv cei incluși în Programul Național de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular și/sau al instalării și/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c și cu ajutorul procedurilor specifice și al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.
41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificată prin nivel de protecție cardio-renală asigurat și eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandiale, dar ideal și acolo unde este posibil și a HbA1c.
42. 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 și pentru evitarea complicațiilor cronice cardio -renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiența cardiacă, insuficiența renală cronică).
43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung și cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale și atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - și în condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.”

#### Bibliografie:

<sup>1</sup>International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. [www.idf.org/managing-type2-diabetes](http://www.idf.org/managing-type2-diabetes);

<sup>2</sup>American Diabetes Association – Standard of Medical Care in Diabetes – 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1);

<sup>3</sup>Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461–2498; <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

<sup>4</sup>[www.gpnotebookeducation.com](http://www.gpnotebookeducation.com)”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM**

### **I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

Treprostinil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III și risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

### **II. Diagnostic**

Pacienții sunt diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societății Europene de Boli Respiratorii și ale Societății Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. dozare BNP sau NTproBNP;
5. test de mers de 6 minute;
6. SpO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
7. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presiunale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC) / indice cardiac (IC) și rezistențe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unități Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

### **III. Criterii de includere:**

1. Etiologie:
  - a. HTAP idiopatică / familială
  - b. HTAP asociată colagenozelor
  - c. HTAP persistentă la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, sunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
  - a. La evaluarea inițială, la diagnostic - pacienți cu risc înalt de mortalitate la un an (>20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:
    - i. Parametri clinici: semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
    - ii. Parametri funcționali: TM6m < 165m, BNP > 800ng/L sau NTproBNP > 1100ng/L
    - iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm<sup>2</sup>, TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg

- iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m<sup>2</sup>, SvO<sub>2</sub> < 60%
- b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puțin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagoniști ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agoniști de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonara 2022) :
  - i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
  - ii. Parametri funcționali: TM6m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L
- 3. Tratament vasodilatator:
  - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
  - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)
  - c. Pacienții aflați sub tratament cu agoniști de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicației anterior inițierii treprostinil sc.

#### **IV. Criterii de excludere:**

- 1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
- 2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
- 3. Pacienți cu HTP cronică postembolică – vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX<sup>®</sup>)
- 4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
- 5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
- 6. Insuficiență hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

#### **V. Tratament: doze si monitorizare**

- 1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TRESUVI<sup>®</sup> 2,5 mg/ml sau TRESUVI<sup>®</sup> 5 mg/ml).
- 2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI®):
  - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)
  - b. Doza va fi crescută treptat astfel:
    - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni
    - ii. Ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
  - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
  - a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
  - a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
  - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior cu creștere progresivă, sub supraveghere medicală
  - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
  - a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea sau oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.
  - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială și pot impune inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
  - c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic < 90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
  - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
  - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
  - c. Decizia medicului curant de oprire după transplant pulmonar
  - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
  - a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
  - b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți
  - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
  - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
  - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.
  - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
  - g. Aritmii severe.

- h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
- i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi

## **VI. Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea 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. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”



## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM**

### **I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

Treprostinil subcutanat (TREPULMIX<sup>®</sup>) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III sau IV, considerați inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

### **II. Diagnostic**

#### 1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:

- a. prezența hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară >20mmHg, Presiunea capilară <15mmHg, Rezistența vasculară pulmonară >2 unități Wood.
- b. Cel puțin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă
- c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulația arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convențională

#### 2. Pacienții diagnosticați cu HTAPCT vor efectua un bilanț paraclinic obligatoriu, necesar indicației terapeutice, reprezentate de:

- a. radiografie toracică standard;
- b. ECG;
- c. ecografie cardiacă transtoracică;
- d. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:
  - a. anomalii parcelare de perfuzie “în mozaic”
  - b. prezența de obstrucții în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc
  - c. hipertrofia arterelor bronșice
- e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator
- f. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
- g. test de mers 6 minute;
- h. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
- i. Testare BNP sau NTproBNP;
- j. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

#### 3. Consult chirurgical

- a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecție în HTAPCT, fiind singura intervenție ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienții necesită opinie chirurgicală privind indicația de dezobstrucție prin trombendarterectomie într-un centru cu

experiență din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucțiilor, comorbiditățile, cât și dorința pacientului.

- b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienților cu HTAPCT fără indicație chirurgicală, în măsura disponibilității unui centru cu experiență, însă de obicei această intervenție se recomandă după inițierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistențelor și implicit al riscului de reacții adverse.

### III. Criterii de includere:

1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
2. Severitate: Clasa funcțională NYHA III sau IV
3. Tratament vasodilatator: Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)

### IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienții din acest grup vor putea primi treprostinel sc. (TRESUVI®)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinel sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinel sc.
6. Insuficiență hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

### V. Tratament: doze și monitorizare

1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m<sup>2</sup> se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TREPULMIX 2,5gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinel sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinel sc. (TREPULMIX):
  - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)

- b. Doza va fi crescută treptat astfel:
    - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni
    - ii. ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
  - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
- a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
- a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
  - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostiniil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior creștere progresivă, sub supraveghere medicală
  - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostiniil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
- a. La pacienții sub tratament cu treprostiniil sc. inițierea opririi medicației cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei
  - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială, poate necesita inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
  - c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostiniil
- a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostiniil
  - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostiniil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
  - c. Decizia medicului de oprire a tratamentului după trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.
  - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
- a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
  - b. Hipersensibilitate la treprostiniil sau excipienți
  - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
  - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
  - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
  - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
  - g. Aritmii severe.
  - h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
  - i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoidi

### **Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea 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. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

## **DCI TICAGRELOR**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR**

#### **I. Indicații**

DCI Ticagrelor este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

#### **II. Criterii de includere**

- a) Vârstă peste 18 ani;
- b) Pacienți cu sindrom coronarian acut [angină 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);
- c) Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

#### **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.

#### **IV. Durata tratamentului**

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

## **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, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenzin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

## **VI. Monitorizare**

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

## **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 eliberate de către medicii din specialitățile mai sus menționate.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM**

### **I. Indicații terapeutice**

Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA II-III, ca tratament asociat la pacienții controlați insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) și/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)

### **II. Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăților europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
1. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presiunale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator
4. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
2. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP Cronică Postembolică;
5. test de mers 6 minute;
6. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
7. Testare BNP sau NTproBNP;
8. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

### **III. Criterii de includere:**

1. Etiologie:
  - a. HTAP idiopatică / familială
  - b. HTAP asociată colagenoze
  - c. HTAP persistente la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Tratament vasodilatator:
  - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
  - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la celălalt vasodilatator pulmonar
  - c. Pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)

3. Pacienți cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaționale actuale, astfel cu cel puțin doi din următorii parametrii: distanța la test de mers 6 min < 440m, NTproBNP > 300pg/ml, clasa funcțională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriu drept > 8mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>

#### **IV. Criterii de excludere:**

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stang (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclina (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu selexipag
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la selexipag

#### **V. Tratament: doze si monitorizare**

1. Inițierea tratamentului cu selexipag
  - a. Doza inițială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi
  - b. Doza se crește cu câte 200 micrograme de două ori pe zi la interval de cel puțin o săptămână cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu și se remit sub medicație simptomatică.
  - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
2. Doza de întreținere
  - a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi
3. Situații speciale
  - a. Administrare împreună cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox și teriflunomida) se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi
  - b. Insuficiența hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza inițială va fi de 200 micrograme pe zi și crescută cu câte 200 micrograme pe zi până la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei
  - c. Insuficiența renală ușoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficiența renală severă (RFGe < 30ml/min și 1,73m<sup>2</sup>) nu este necesară modificarea dozei inițiale dar necesită prudență la creșterea dozelor.
4. Oprirea tratamentului cu selexipag
  - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu selexipag
  - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu selexipag în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute



- c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie
5. Contraindicații
- a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
  - b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienți
  - c. Boala coronariană severă precum angina pectorală instabilă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
  - d. Aritmii severe
  - e. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 3 luni
  - f. Utilizare inhibitori puternici CYP2C8 (ex. gemfibrozil)
  - g. Boala pulmonară veno-ocluzivă

## **VI. 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. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

# DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 59, cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

### **I. Indicații:**

1. 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. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale 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, insuficiență cardiacă (NYHA $\geq$ II), hipertensiunea arterială, vârsta $\geq$ 75 ani, diabet zaharat. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) – indicație ce face obiectul unui contract cost-volum

### **II. Criterii de includere:**

Indicația 1: Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere.

Indicația 2: - 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, insuficiență cardiacă (NYHA $\geq$ II), hipertensiunea arterială, vârsta $\geq$ 75 ani, diabet zaharat

### **III. 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: ulcerații 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 masa 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.

#### **IV. Tratament:**

##### **Doze:**

##### **1) Pentru indicația 1**

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.

##### **2) Pentru indicația 2**

Doza recomandată este de 300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de 2 ori pe zi.

La pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil, doza zilnică este de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi.

La pacienții cu vârstă între 75 și 80 ani, cei cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min), cei cu gastrită, esofagită, boală de reflux gastroesofagian, sau risc crescut de sângerare,

doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

Durata tratamentului: Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

#### **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).

#### **V. Modificarea schemei de tratament anticoagulant pentru indicația 2**

- 1) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral: Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral
- 2) De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat: Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt iar administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos)
- 3) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagoniști ai vitaminei K (AVK): Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:
  - la un ClCr  $\geq 50$  ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat
  - la un ClCr între 30 și 50 ml/min administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

#### **VI. Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

#### **VII. Prescriptori**

Pentru indicația 1 : medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.

Pentru indicația 2: 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.”

## DCI RIVAROXABANUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM

#### 1. 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  $\geq 75$  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) – indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;
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) – indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;
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

**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  $\geq 75$  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  $\geq 2$  la bărbați sau  $\geq 3$  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

**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.

**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 instabili 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/procedură;
- 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  $\leq 3.0$ ;
- 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  $\leq 2.5$ ;
- 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  $\geq 2$ .

#### **V. Administrare**

**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  $\geq 75$  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.

**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.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 – 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 – 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost 4herapeu în 4herap clinic.

**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.”

# DCI: APIXABANUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 61, 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  $\geq 75$  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

**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  $\geq 75$  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  $\geq 2$  la bărbați sau  $\geq 3$  la femei, calculat în modul următor:

- insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduce) - 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 hipoglicemiente 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

***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.

***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, aneurisme 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

***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; vârstă ≥75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ 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) vârstă ≥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).

***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 mgx2/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.

***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.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM**

### **I. Indicații**

- 1.** Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) – indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;
- 2.** Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), și prevenirea TVP recurente și a EP recurente la adulți. 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) – indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;

### **II. Criterii de includere**

**Indicația 1 – DCI EDOXABANUM pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.**

Pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC  $\geq 2$  la bărbați sau  $\geq 3$  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
- vârstă 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
- vârstă între 65 – 74 ani – 1 punct
- sex feminin – 1 punct

**Indicația 2 – DCI EDOXABANUM 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.

**III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului**

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min;
- La pacienții cu clearance de creatinină de 15 – 50 ml/min, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi;
- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum 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, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- La pacienții cu greutate corporală sub 60 kg, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.
- La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ai glicoproteinei P de tip ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.
- La pacienții supuși cardioversiei, tratamentul cu Edoxabanum trebuie inițiat cu minim 2 ore înainte de cardioversie
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamină K;
- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea Edoxabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu intervențiile chirurgicale sau alte proceduri, administrarea de Edoxabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedură

**IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant**

- De la anticoagulante parenterale la Edoxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. În cazul anticoagulantelor subcutanate, se întrerupe administrarea anticoagulantului subcutanat și se inițiază edoxabanul la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutan. În cazul heparinei nefracționate, se întrerupe perfuzia și se începe edoxabanum peste 4 ore.

- De la antagoniști ai vitaminei K la Edoxabanum: inițierea tratamentului cu edoxaban trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este  $\leq 2.5$ ;
- De la anticoagulante orale, altele decât antagoniștii vitaminei K, la Edoxabanum: se întrerupe administrarea acestora și se începe administrarea edoxabanului la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant.
- De la edoxabanum la antivitamine K:
  - Opțiunea orală – Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg, se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 și 3. După atingerea unei valori a INR  $\geq 2,0$ , administrarea edoxabanului trebuie întreruptă. După 14 zile, se recomandă întreruperea administrării edoxabanului și titrarea în continuare a dozei de AVK pentru a atinge o valoare INR între 2 și 3.
  - Opțiunea parenterală - Se întrerupe edoxabanul și se administrează anticoagulantul parenteral și AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. După atingerea unei valori stabile a INR  $\geq 2,0$  se întrerupe anticoagulantul parenteral și se continuă AVK.

## V. Administrare

**Indicația 1 – DCI Edoxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente,** doza recomandată de Edoxabanum este de 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi. Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat.

Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută  $\leq 60$  kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

**Indicația 2 – DCI Edoxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.**

- Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile. Edoxabanul și anticoagulantul parenteral inițial nu trebuie administrate concomitent. Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolie venoasă (TEV)) și pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.



- Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută  $\leq 60$  kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

## **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 de rutină parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu Edoxabanum în practica clinică. În anumite situații în care cunoașterea expunerii la edoxaban 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 Edoxabanum 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.
- La pacienții tratați cu edoxaban pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

## **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.

## **DCI CAPLACIZUMABUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM**

#### **I. Indicație:**

Tratamentul adulților, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

#### **II. Criterii de includere:**

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o boala autoimuna hematologica rara sau microangiopatie trombotica caracterizata prin: trombocitopenie, anemie hemolitica microangiopatica si disfunctie multipla de organ.

Afectand de obicei adultii (in 91% din cazuri), cu varste cuprinse intre 30 si 50 de ani, in special sexul feminin (de 2,5-3,5 ori mai frecvent decat in cazul sexului masculin) si are o incidenta de 2-4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândita (pTTD) este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinică:

- Trombocitopenie, epistaxis, vanatai, petesii, gingivoragii, hemoptizii, sangerari gastrointestinale;
- Anemie hemolitica microangiopatica;
- Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburari vizuale insotite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creșterea ureei și creatininei;
- Febră variabilă(>37,5 grade C), paloare, astenie, artralгии, mialgii.
- pTTD este cauzata de o deficiente severa a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scaderea activitatii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leaga de trombocite si induce agregare plachetara.

Aparitia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) și utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecții (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operații pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat in cazul in care activitatea ADAMTS 13<10% si sunt prezenti anticorpilor anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativa).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ și pTTD este considerată o urgență medicală, nu este recomandat să se aștepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor și simptomelor clinice.

### **III. Tratament:**

#### **Doze:**

##### Prima doză

Injecție intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

##### Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor și continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

##### Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de caplacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Vârstnici*

Deși experiența privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici.

#### *Mod de administrare*

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecții intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecție subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.

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

##### *Hemoragie activă semnificativă clinic*

Tratamentul cu caplacizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reinițiat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.

##### *Risc crescut de hemoragie*

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

##### *La pacienții cu coagulopatii*

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienții cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.

##### *La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale*

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale electivă sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

### *Insuficiență hepatică severă*

La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienți.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

#### **VII. Criterii de intrerupere a tratamentului:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

#### **VIII. Prescriptori:**

Medicii din specialitatea hematologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA**

### **I. Indicații terapeutice:**

Inhibitor de alfa 1 proteinaza umana (IA1PU) este indicat ca tratament de întreținere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienți adulți diagnosticați cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) și emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

### **Diagnosticul deficienței AAT**

Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsină poate fi folosită ca punct de plecare atunci când clinic se suspectează un deficit de alfa-1 antitripsină, însă este insuficientă, fiind necesară întotdeauna o confirmare genotipică sau fenotipică.

Genotiparea/ fenotiparea/ secvențierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT și permit încadrarea în una din cele peste 120 de forme genetice. Nu toate genotipurile se pretează la tratament de augmentare, ci doar formele PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ.

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

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

- Pacienți adulți cu vârsta >18 ani.
- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS ≤ 65%.
- Pacienți cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

#### **b. Criterii de excludere:**

- Deficiența de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuți anti-IgA.
- Pacienți cu alte genotipuri decât PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții produsului.
- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului).
- Noncompliance la terapia de augmentare.

### **III. Tratament**

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

Primele 4-6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experiență și într-un centru medical apt pentru intervenție promptă în caz de reacții de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/ auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – subcapitolul c. Tratamentul la domiciliu / autoadministrarea)

- Doza recomandată de IA1PU este de 60 mg/ kg administrată perfuzabil o dată pe săptămână.

- Produsul trebuie reconstituit, administrat și manipulat cu prudență, folosind tehnica aseptică pentru a menține sterilitatea produsului.
- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer și a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) și filtrat în timpul administrării folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru adecvat pentru perfuzie.
- După reconstituire trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie folosind o linie separată de perfuzie dedicată la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml / kg corp / minut. Doza recomandată de 60 mg / kg corp va dura aproximativ 15 minute.

## **b. Perioada de tratament**

IA1PU se administrează pe o perioadă nedefinită.

Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative sau în cazul în care medicul curant sau pacientul decid oprirea tratamentului.

## **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)
- Pacienți cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă și reacții anafilactice.

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

### **a. Trasabilitatea** (reconstituirea istoricului produsului administrat)

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele și lotul produsului administrat. În Formularul de evaluare al pacientului - subcapitol Tratament actual (vezi Anexa 2).

Viteza de perfuzare recomandată (prezentată la capitolul mod de administrare) trebuie respectată obligatoriu.

Starea clinică a pacientului și semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4-6 perfuzii.

La apariția oricărui eveniment, reacții care ar putea fi legate de administrarea medicatiei, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau administrarea trebuie oprită, după cum o cere starea clinică a pacientului.

Dacă simptomele dispar imediat după oprire, perfuzia poate fi reluată la o viteză mai redusă, confortabilă pentru pacient.

### **b. Hipersensibilitate**

Reacții de hipersensibilitate pot să apară, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al aflat proteinazei umane.

IA1PU poate conține urme de IgA.

Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice severe. Reacțiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de severitatea reacției.

În caz de șoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgență.

### **c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)**

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu / auto-administrarea sunt limitate.

Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.

Pacienții trebuie informați despre primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate. Decizia dacă un pacient este potrivit pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare se ia de către medicul curant care va asigura instruirea adecvată.

Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze și mod de administrare).

#### **d. Agenți transmisibili**

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

#### **e. Fumatul**

Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea și progresia emfizemului. Se recomandă ferm întreruperea fumatului și evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.

#### **f. Conținutul de sodiu - Informații pentru pacienții care necesită dietă hiposodată**

- IA1PU 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 37 mg (1,6 mmoli) sodiu per flacon, echivalent cu 1,9% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 4000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 149 mg (6,5 mmoli) sodiu per flacon echivalentă cu 7,4% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 5000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.

#### **g. Interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiuni**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

#### **h. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcției de reproducere, iar siguranța utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puțin probabil ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

##### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă IA1PU /metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IA1PU,



având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

### **Fertilitatea**

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate.

### **VI. Monitorizarea tratamentului**

La inițierea tratamentului este recomandată o evaluare inițială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puțin spirometrie și DLCO), proba de efort (cel puțin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunțit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum și istoric legat de vaccinare. Înainte de inițierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A și B.

- Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, evaluarea minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.

Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau a lipsei complianței.

Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).

### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat, continuat și urmărit de medici specialiști pneumologi.

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

#### **a. Modalități de prescriere**

Medicul curant va întocmi un dosar care va conține următoarele informații:

1. Istoricul pacientului – cu detalii asupra criteriilor de includere / excludere
2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică și genotipare, fenotipare sau secvențiere genică
3. Raport CT
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLCO), teste de mers
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;

6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr 1)\*;
7. Formular de evaluare a pacientului cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină (anexa nr 2)

\*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului.

Consimțământul informat este obligatoriu și în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidența medicului curant.

Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

**Anexa nr 1**

## **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ**

Subsemnatul/Subsemnata.....

CNP.....

Domiciliat/ă în localitatea ....., Str.....,  
nr ....., bl....., sc ....., et ....., ap ....., sector/județ  
....., telefon .....,

având diagnosticul de .....  
declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **deficit de alfa-1 antitripsină**. Aceasta este o boală cronică, genetică, caracterizată prin pierderea precoce a structurii pulmonare, cu apariția degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respirație grea, infecții și agravări periodice), și a insuficienței respiratorii, mai ales la pacienții fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatică a alfa-1 antitripsinei, precum și genotiparea, fenotiparea sau secvențiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se

folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveți și boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secție de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esențial pentru a încetini evoluția bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A și B, și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranței. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveți nevoie) sunt necesare, iar medicația inhalatorie este deseori recomandată și trebuie continuată. Dacă oxigenarea dumneavoastră ajunge la un nivel inacceptabil, medicul dumneavoastră poate considera necesar să vă suplimenteze nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii, prelungi viața și îmbunătăți calitatea vieții.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”.

Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate.

Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program.

Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **deficitul de alfa-1 antitripsină**.

**Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.**

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile

- Rămâneți însărcinată
- Programul National este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentului este Respreeza. Medicamentul se găsește sub formă de pulbere, în flacoane de 1000, 4000 sau 5000 mg pulbere ce urmează să fie reconstituită cu 20 ml solvent. Tratamentul se administrează exclusiv prin perfuzie intravenoasă lentă, sub supraveghere medicală, iar frecvența administrării perfuziei este săptămânală. Cantitatea de pulbere care vi se va administra în cadrul unei perfuzii depinde de greutatea dumneavoastră corporală (60 mg/kg corp).

Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi.

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate. Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate. Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Tratamentul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dacă tratamentul va fi considerat inefficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se oprește.

Se contraindică acest medicament dacă aveți sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienți, precum și la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA. Nu veți primi acest medicament decât dacă ați oprit fumatul pentru o perioadă de cel puțin 6 luni și dacă veți susține sevrul fumatului.

Reacții adverse posibile:

- Hipersensibilitate  
Pot să apară reacții de hipersensibilitate, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Medicația poate conține urme de IgA. Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice potențial severe. Reacțiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de natura și severitatea reacției. În caz de șoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgență.
- Reacții adverse frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) pot fi: amețea, durere de cap, respirație grea, greață.
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) sunt reacțiile de tip hipersensibilitate, erupții cutanate, bufeuri, amorțeli.
- Foarte rare ( $< 1/10000$ ) sunt: reacții anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpirații excesive, mâncărimi ale pielii.

- Cu frecvență necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feței, durere la nivelul ganglionilor limfatici.
- Orice reacție adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.

### **Alte atenționări:**

#### *Agenți transmisibili*

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecție și includerea în procesul tehnologic a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum și altor agenți patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), precum și pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană

#### *Sarcina*

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcției de reproducere, iar siguranța utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puțin probabil ca medicația să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

#### *Alăptarea*

Nu se cunoaște dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu inhibitorului alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

#### *Fertilitatea*

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu

se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate

**Monitorizarea pe durata tratamentului** se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficient.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnalizez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul  
.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului  
.....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercând răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?  
DA / NU
2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?  
DA / NU
3. Sunteți de acord să urmați acest tratament?  
DA / NU
4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, dispneea, amețeala, reacțiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?  
DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr.  
.....

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a  
Dispozitivelor Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478,  
Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79;  
0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient ..... Data

.....

Semnătură pacient .....

Nume și prenume medic ..... Data

.....

Semnătură și parafa medic .....

**Formular de evaluare pacient cu modificare genetică DAAT ( Deficit de Alfa1  
AntiTripsina)**

Din punct de vedere al istoricului, în cazul evaluării inițiale se va insista pe momentul diagnostic și antecedente.

În cazul reevaluarilor, se va insista asupra modificărilor survenite de la ultima evaluare.

Nume.....

Prenume.....

CNP.....

Număr de telefon..... Număr de telefon 2

.....

Adresa.....

.....

Adresa e-mail.....

Genotip/fenotip identificat..... Valoare  
plasmatică.....

Data identificării..... Data ultimei evaluări:

.....

Vârsta primelor simptome și manifestările

.....

.....

.....

.....

Diagnostiche pulmonare cunoscute

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....







Spirometrie (opțional pletismografie, tlco) (se vor atașa)

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

6MWT (se va atașa)

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

CT toracic (se va atașa rezultatul) – doar pentru prima evaluare

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

Gazometrie (dacă este necesară; în acest caz se va atașa)

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

CAT .....

mMRC .....

Opționale (Analize/ecocardiografie/ CT/ecografie abdominală; se vor atașa)

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

Istoric vaccinal, cu data aproximativă a ultimei vaccinări:

Antigripal.....  
.....  
.....

Antipneumococic:.....  
.....  
.....

Antihepatită A și B  
.....  
.....  
.....

AntiSARS COV-2  
.....  
.....  
.....

Data

Medic

”



## DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

#### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

**1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- **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 incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII <1%) este de 50 – 70%.

#### **2. Manifestările hemoragice:**

- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 și 3).

#### **Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare**

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII- 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 musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

#### **Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol**

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
-----------	--------------------

### 3. Protocol de diagnostic inițial 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 (tabel 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.

## II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

**Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).**

*Rurioctog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.*

## III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

### 1. Criterii de includere in tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (usoară, moderată sau severă).

### 2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

#### **IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):**

##### **1. Doze**

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

##### **2. Mod de administrare**

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

##### **3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:**

- Tratamentul profilactic 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;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca 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.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.** Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta  $\geq 12$  ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.

##### **4. Tratamentul la nevoie „ON DEMAND”:**

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

**Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**



Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic**

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
<p><b>Hemoragie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.</li> <li>Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom</li> <li>Hemoragii care pun viața în pericol.</li> </ul>	<p>20 – 40</p> <p>30 – 60</p> <p>60 – 100</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare</li> <li>Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.</li> <li>Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.</li> </ul>
<p><b>Intervenție chirurgicală</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minoră Inclusiv extracției dentare</li> <li>Majoră</li> </ul>	<p>30 – 60</p> <p>80 – 100 Pre și post operator</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.</li> <li>Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).</li> </ul>

**Copii și adolescenți**

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.

Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.

Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

**V. CONTRAINDICATII:**

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

## **VI. REACTII ADVERSE, ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);
- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;

### **Atenționări și precauții:**

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

## **VIII. CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.

## **IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA**

**Descrierea afecțiunii:**

**1. Hemofilia dobândită este o afecțiune care poate apărea spontan la pacienții fără antecedente personale și familiale pentru hemoragii.**

**În această 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.**

Incidența estimată a hemofiliei dobândite este de aproximativ 1,5 – 2 cazuri la 1.000.000 de locuitori per an.

In cazul hemofiliei dobândite 50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, postpartum):

- malignități, aproximativ 11,8%
- autoimunitate, aproximativ 11,6%
- sarcina, aproximativ 8,5%.
- 52% din cazuri sunt de natura idiopatica

Hemofilia dobândită este caracteristică adulților, rareori fiind prezenta la copii, vârsta mediană a pacienților fiind de 64 de ani.

**2. 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 prezența 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, aproximativ 80 – 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (amenințătoare de viață).

Rata mortalității pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.

Conform convențiilor internaționale:

- un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU
- un titru mic de anticorpi (low-responder) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

## I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

**Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților adulți cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII.**

## II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

**Pacienți adulți cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii față de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezenta unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori ( high-responder sau low-responder).**

## III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol , citrat de sodiu, polisorbit 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții copii și adolescenți

## IV. TRATAMENT

(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

### 1. Doze

Doza, frecvența administrării și durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul și severitatea episodului hemoragic, activitatea țintă a factorului VIII și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru produsele conținând factor VIII.

**O unitate (U) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.**

**Doza inițială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecție intravenoasă.**

Doza inițială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

**DOZA INIȚIALĂ (U/kg) ÷ CONCENTRAȚIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) × GREUTATE (kg) = NUMĂR DE FLACOANE**

Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza inițială va fi calculat astfel: **200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacoane**

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut după cum urmează:

**Tabel 1**

Tipul sângerării	Activitatea țintă necesară de factor VIII (unități pe dl sau % din normal)	Doza inițială (unități pe kg)	Doză ulterioară	Frecvența de administrare a dozelor ulterioare și durata administrării
Hemoragie musculară superficială ușoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară și hemoragie articulară	> 50%	200	Dozele ulterioare se determină în funcție de răspunsul clinic și pentru a menține activitatea țintă necesară de factor VIII	Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvența poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și activitatea măsurată a factorului VIII
Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană	> 80%			

**a. Faza inițială:****b. Faza de vindecare:**

După ce se obține răspunsul în privința hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menține activitatea necesară de FVIII la 30-40% până când hemoragia este controlată.

Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depășească 200%.

Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.

**2. Mod de administrare****Susoctocog alfa este pentru administrare intravenoasă.**

Tratamentul cu Susoctocog alfa trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

*Medicamentul se administrează numai pacienților internați.*

*Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.*

**Volumul total de Susoctocog alfa reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.**

## **V. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

Hipersensibilitate sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile și pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv șoc)

Pacienții cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori față de factorul VIII porcin. Anticorpilor inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestice, pot duce la o lipsă a eficacității.

## **VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

**Activitatea factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.**

Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte și la 30 de minute după dozele ulterioare; consultați **Tabelul 1** din secțiunea **IV.1.a. Faza Inițială și IV.1.b Faza de vindecare** pentru activitatea țintă necesară de factor VIII recomandată.

*Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, așa cum a fost utilizat în determinarea potenței și a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa.*

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut..

## **VII. CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.
- Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII porcin și lipsa eficacității.

## **IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie sau medicină internă cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”

## DCI: ROMIPLOSTINUM

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

#### 1. Adulți

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

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

##### **II. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh  $\geq 7$ ) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

##### **III. Tratament**

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

Greutatea*) în kg x Doza exprimată în $\mu\text{g}/\text{kg}$ = Doza individuală a pacientului exprimată în $\mu\text{g}$						
Doza în $\mu\text{g}$ x 1 ml/500 $\mu\text{g}$ = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)						
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim.						
Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 75 $\mu\text{g}$						
Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 $\mu\text{g}$ x 1 ml/500 $\mu\text{g}$ = 0,15 ml						
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:						
- Dacă doza individuală a pacientului este $\geq 23$ mcg						
Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
250 $\mu\text{g}$	375 $\mu\text{g}$	+	0,72 ml	=	250 $\mu\text{g}$ în 0,5 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$

- ajustarea dozelor:
  - doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/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 efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate ;
  - doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită;

Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/l$ )	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/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 µg/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.
- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.

Pacienții adulți care au un număr stabil de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/l$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijeste. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Romiplostinum. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală

#### 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 µg/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:** Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

## **2. Copii cu vârsta de un an și peste**

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

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

### **II. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh  $\geq 7$ ) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

### **III. Doze**

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ )	Doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ ) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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	Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:  _____

pacientului este $\geq 23 \mu\text{g}$	Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile	Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
	250 $\mu\text{g}$	375 $\mu\text{g}$	+	0,72 ml	= 250 $\mu\text{g}$ în 0,5 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Concentrația rezultată este 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .  
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ )/500  $\mu\text{g}/\text{ml}$   
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)  
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim.  
Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  = 75  $\mu\text{g}$   
Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75  $\mu\text{g}$  x 1ml/500  $\mu\text{g}$  = 0,15 ml

Dacă doza individuală a pacientului este  $< 23 \mu\text{g}$	Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.  Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:					
	Romiplostinum 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	
	250  $\mu\text{g}$	2,25 ml			125  $\mu\text{g}/\text{ml}$	

Concentrația rezultată este 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .  
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ )/125  $\mu\text{g}/\text{ml}$   
(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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de romiplostim.  Doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ ) = 10 kg x 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  = 10  $\mu\text{g}$   Întrucât doza este  $< 23 \mu\text{g}$ , este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte.  Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise.  Concentrația rezultată este 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .  Volumul care trebuie administrat (ml) = 10  $\mu\text{g}$ /125  $\mu\text{g}/\text{ml}$  = 0,08 ml | | | | | |

### Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/l$ )	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 $\mu g/kg$ .
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 $\mu g/kg$ .
> 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 $\mu g/kg$ .

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.

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparținătorii care au fost instruiți să administreze copiilor medicația; nu este permisă autoadministrarea la copii și adolescenți

#### **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  $\mu g/kg$  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.”

## **DCI: ELTROMBOPAG**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG**

### **1. Adulți**

#### **I. Indicația terapeutică**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu TIP care sunt refractari la alte tratamente ( de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

#### **III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh  $\geq 5$ ) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

#### **IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

##### **1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate 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)

##### **2. 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  $\geq 50000/\mu\text{l}$ .
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

### **Ajustarea dozelor:**

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\mu\text{l}$ , necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). 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 ( $\geq 50000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50000/ $\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
>150000/ $\mu\text{l}$ până la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
>250000/ $\mu\text{l}$	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.  Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\mu\text{l}$ , reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

\* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

- ◆ La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
- 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.

### **Asociere**

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

### **3. Monitorizarea tratamentului:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).

- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3$  x față de valorile inițiale, sau  $>5$  x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Consideratii speciale**

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

#### **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

## 2. Copii

### I. Indicația terapeutică

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

### II. Criterii de includere în tratament

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste 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

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh  $\geq 5$ ) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

### IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

#### 1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate 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)

#### 2. 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  $\geq 50000/\mu\text{l}$ .
- **Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (*Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*).**
- **Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (*Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani*).**
- Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

### **Ajustarea dozelor:**

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\mu\text{l}$ , necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). 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 ( $\geq 50000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50000/ $\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
>150000/ $\mu\text{l}$ până la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
>250000/ $\mu\text{l}$	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.  Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\mu\text{l}$ , reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

\* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

- ◆ La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
- 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.

### **Asociere**

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

### **3. Monitorizarea tratamentului:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).



- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale  $\times$  [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale, sau  $> 5 \times$  LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Consideratii speciale**

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
- La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

#### **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG**

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice și care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienți cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

### **IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

#### **1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate 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)

#### **2. Monitorizare și Doze:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- 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.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag
- Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

#### **Ajustarea dozelor:**

- Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ .
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 150 mg.

- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50000/ $\mu$ l după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi.  La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq$ 50000/ $\mu$ l la $\leq$ 150000/ $\mu$ l	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150000/ $\mu$ l la $\leq$ 250000/ $\mu$ l	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250000/ $\mu$ l	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână.  Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq$ 100000/ $\mu$ l, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

- La pacienții care obțin un **răspuns pe trei linii** (*leucocite, hematii și trombocite*), inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%
- Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la <30000/ $\mu$ l, hemoglobina scade la <9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) <0,5 x 10<sup>9</sup>/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.

#### V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.
- În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq$ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq$ 3 x față de valorile inițiale, sau >5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq$ 4 săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Necomplianța pacientului.

#### VI. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienților adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi
- Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora.
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

## **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.”

## **DCI EMICIZUMAB**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

#### **Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

#### **Complicații ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine inefficient. Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienții cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitari din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu factorul VIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

#### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):**

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII.

## **II. Criterii de includere:**

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
  - care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
  - care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).
2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală severă (FVIII < 1%):
  - care nu prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
  - care nu prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

## **III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

## **IV. Tratament:**

### **Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:**

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa și rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate și trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de aseptie.**

### **Doze:**

#### ***Doză de încărcare:***

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

#### ***Doza de întreținere:***

1,5 mg/kg o dată pe săptămână, sau

3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau

6 mg/kg la fiecare patru săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

### **Calcularea dozelor:**

**Doza** (exprimată în mg) și **volumul** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

- **Doza de încărcare** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- Urmată de o **doză de întreținere** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- **Volumul total** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:

– Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentrația flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de emicizumab (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.

### **Durata tratamentului:**

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

### **Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:**

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

### **Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:**

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecțiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

### **V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab:**

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab, sunt menționate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

### Rezultate ale testelor de coagulare influențate și neinfluențate de emicizumab

Rezultate influențate de emicizumab	Rezultate neinfluențate de emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT)</li> <li>- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</li> <li>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT</li> <li>- Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R)</li> <li>- Timp de coagulare activat (ACT)</li> </ul>	<p>Teste Bethesda (susstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Timpul de trombină (TT)</li> <li>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT</li> <li>- Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII<sup>1</sup></li> <li>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)</li> <li>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)</li> </ul>

## VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)

### 1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.* Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:



- **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 µg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.
- **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opțiune pentru tratament.**
- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
- **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului,** luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.
- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parțial tolerat.** Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

## **2. Pacienți cu hemofilie A severa fără inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab este probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.*

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea ar trebui să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (teste cromogenice de evaluare a FVIII).

## **VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul

studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- Intervențiile chirurgicale ar trebui să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în același timp și agenți hemostatici.
- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
- Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.
- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
- **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre și post operator pentru a menține hemostaza în parametrii normali.**
- Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

### **VIII. Întreruperea tratamentului:**

Pacienții care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

### **IX. Reluare tratament:**

După rezoluția MAT, medicii și pacienții/apartinătorii trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

### **X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează programul P6.27-Boli rare-medicamente incluse conditionat (unitatile sanitare prin care se deruleaza si PNS hemofilie si talasemie).”

# DCI: EPOETINUM ZETA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA

### 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 (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### Tratament

#### Obiectivul tratamentului

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

### Doze

#### Doza inițială

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

#### Ajustarea dozei inițiale

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

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;
3. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/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 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

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

#### **Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:**

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

#### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

#### **Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

# DCI: METOXPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA

### 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%).

### Tratament

#### Obiectivul tratamentului

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

### Doze

#### 1. Doza inițială

- a. la pacienții în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecție unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecție unică intravenoasă sau 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 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb 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 (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 - 12 g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

- a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu metoxipolietilenglicol epoietin beta 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 blocanți anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoietinum beta.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT**

### **I. Indicatia terapeutică**

Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie asociată  $\beta$ -talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

### **IV. Tratament**

#### **Doze:**

**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după  $\geq 2$  doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg.

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

#### **Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

<b>Doza curentă</b>	<b>Reducerea dozei</b>
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

#### **Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

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

### **Evenimente tromboembolice**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE.

Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu risc crescut.

### **Hipertensiune arterială**

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.



## **VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS hemofilie si talasemie.”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT**

### **I. Indicatia terapeutică**

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu sideroblaști inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină.

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaști inelari, carora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranță la tratamentul cu ESA.

### **III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  
Sarcina

### **IV. Tratament**

#### **Doze:**

**Doza inițială** recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni. La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza inițială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de  $> 9$  g/dl și care nu au ajuns la independență de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

#### **Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității. După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

### **Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

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

### **Hipertensiune arterială**

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

### **Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețea, durerea de spate și cefaleea. Astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament. Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

#### **VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

#### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).”

# DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

### 1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

### 2. DEFINIȚIE

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

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%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

### 3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1și 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

#### **4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament și prevenție pre-procedurală) pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

#### **5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacții adverse asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide și în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicație clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

#### **6. MOD DE ADMINISTRARE**

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale , respectiv Cinryze (pdC1-INH 10mg/ml) și Berinert (pdC1-INH 500UI). Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.

pdC1-INH se administrează prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1ml/minut.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.

Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 25°C.

pdC1-INH(10mg/ml, 500UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

## **7. DOZE:**

### **A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:**

#### ***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

pdC1-INH 10mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.

pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

#### ***b. Copii (2-11 ani):***

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă
- Greutate 10–25 kg:
- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

### **B. Tratamentul pre-procedural:**

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

**a. Adulți:**

- pdC1-INH 10mg/ml:1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**b. Adolescenți (12-17 ani):**

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**c. Copii (2-11ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25kg
- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

**C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutina a atacurilor):**

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

**a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):**

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3-4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.

**b. Copii (6-11 ani):**

- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.



În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

### **OBSERVAȚIE!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenție de rutină a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

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. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

### **8. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

- pdC1-INH (10mg/ml, 500UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcție de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcție de vârsta pacientului. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

## **DCI: ICATIBANTUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM**

#### **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 deficiența 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.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA**

### **I.Indicații terapeutice**

Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de C1-inhibitor esterază.

Conestat alfa este analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (rhC1-INH) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în laptele iepurilor transgenici.

Activitatea unei unități de conestat alfa este definită drept echivalentul activității de inhibare a C1- esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.

### **II.Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

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%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

### **III.Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În forma cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

#### IV. Criterii de includere în tratament

În tratamentul cu conestat alfa pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici și conține urme de proteine de iepure. Înainte de inițierea tratamentului cu conestat alfa, pacienții trebuie să fie chestionați referitor la expunerea anterioară la iepuri și la semnele și simptomele care ar putea să sugereze existența unei reacții alergice.

#### V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului și pacienții cu alergii la proteinele de iepure.

Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul curant consideră că beneficiile sunt mai mari decât posibilele riscuri.

În rarele cazuri în care răspunsul la rhC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

#### Mod de administrare

Conestat alfa se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Un flacon conține 2100 unități de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unități per 14 ml sau cu o concentrație de 150 unități/ml.

Conestat alfa se administrează prin injecție intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute.

Administrarea trebuie inițiată sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul angioedemului ereditar.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Conestat alfa se va păstra la temperaturi de sub 25°C.

#### VI. Doze:

Dozele la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari:

A. greutate corporală < 84 kg: 50 U/kgc, administrat lent, intravenos.

Volumul care trebuie administrat se va calcula pe baza formulei de mai jos:

$$\text{Volum de administrat (ml)} = \frac{\text{greutate corporală (kg) ori } 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{greutate corporală (kg)}}{3}$$

**B.** greutate corporală  $\geq 84$  kg - o injecție intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

- În majoritatea cazurilor, o singură doză de Conestat alfa este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreția medicului o doză suplimentară (50 U/kgc, până la 4200 U).

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

### **Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

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. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

## **VII.Prescrierea și monitorizarea tratamentului**

Conestat alfa poate fi prescris de medicul în specialitățile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul cu conestat alfa pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM**

### **1. Indicații terapeutice**

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

### **Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului 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%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

### **2. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.



Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

### **3. Criterii de includere în tratament**

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

### **4. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

### **5. Mod de administrare**

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatică active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatică cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinină este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatică și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, medicul curant va nota în fișa pacientului numărul lotului după fiecare administrare; dacă administrarea se face la domiciliu, pacientul se va prezenta cu flaconul/flacoanele administrat/e la următoarea rețetă.

## **6. Doze:**

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

## **Observație!**

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

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. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

## **7. Prescriere și monitorizarea tratamentului**

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, genetician, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.”

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): 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 crescut de imobilizare.

### **I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:**

#### **1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile 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 (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situații:** gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

## II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
<b>Dalteparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute	5000 UI/zi	Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
<b>Enoxaparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale	40 mg/zi	Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
<b>Nadroparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
<b>Reviparinum</b>	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
<b>Tinzaparinum</b>	Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienții cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală)	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile
	Profilaxia trombozei venoase la pacienții cu risc mare de tromboză (ex.	4500 UI/zi	Durata 7-10 zile

	artroplastia de șold)		
<b>Fondaparinux</b>	Profilaxia trombozei venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice (ex. Intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal)	2.5 mg/zi	Durata 5-9 zile
	Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior.	2.5 mg/zi	Durata 5-9 zile sau până la 24 zile la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold
	Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute.	2.5 mg/zi	Durata 6-14 zile
<b>Rivaroxabanum (a se vedea și protocolul B01AF01)</b>	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi	Tratament inițiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului;</li> <li>• 2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului;</li> </ul>
<b>Apixabanum (a se vedea și protocolul B01AF02)</b>	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 de zile pentru artroplastia de șold</li> <li>• 10 până la 14 zile pentru artroplastia de genunchi</li> </ul>
<b>Dabigatranum etexilatatum (a se vedea și protocolul B01AE07)</b>	Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	110 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament inițiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile

**Durata tromboprofilaxiei prelungite** este următoarea:

### **1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră**

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

### **2. Pacienții oncologici:**

- a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;
- b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

### **3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați**

- a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
- b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

### **4. Alte situații:**

- a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și lehuzie ([www.ghiduriclinice.ro](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.

## **III. Monitorizarea tratamentului**

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

## **IV. Criterii de excludere din tratament:**

- a. stări hemoragice;
- b. insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

## **V. Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

## **VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.”

## DCI: CLOPIDOGRELUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 51 cod (B009I): 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 cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;
- Pacienți cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită
- 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).
- La pacienți cu fibrilație atrială fără proteze valvulare sau cu stenoza mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC față de VKA (din punct de vedere al siguranței referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC și SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandată ca strategie standard pentru o durată de până la 12 luni de tratament, după o scurtă durată (de până la 1 săptămână) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC și DAPT). Ajustarea regimului terapeutic se va face ținând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.

**Mențiuni:** 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 sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)**

- **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 o doză de 300 - 600 mg ,
  - 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 SAPT ales în funcție de riscul ischemic sau de sangerare al pacientului;
- **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 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 aspirină 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 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durată de timp ajustată în funcție de riscul ischemic sau de sangerare al pacientului ;  
La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză 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 Clopidogrelum 75 mg și acid acetyl-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în 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 dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienti adulti cu AIT cu risc moderat pana la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacientii adulti cu AIT cu risc moderat pana la crescut (scor ABCD<sub>2</sub>≥4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS≤3), trebuie administrate o doza de incarcare de 300 mg clopidogrel urmata de o doza de 75 mg clopidogrel administrate o data pe zi si AAS (75 mg – 100 mg o data pe zi).
- Tratamentul cu clopidogrel si AAS trebuie initiat in decurs de 24 ore de la eveniment si continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagreganta plachetara.

**La pacienții cu boala arteriala periferica dovedita doza zilnica de clopidogrel in preventie secundara este 75 mg.**

### **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.”

## **DCI: EPOETINUM BETA**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA**

#### **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%).

#### **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.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

# DCI: EPOETINUM ALFA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA

### 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%).

### 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.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

# DCI: DARBEPOETINUM ALFA

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA

### 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%).

### 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, o dată 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.

### **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 darbepoetin alfa.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.



# MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

## DCI: FILGRASTIM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 3, cod (B013K): MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

## DCI: FILGRASTIM

### Indicații

Utilizarea filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime.

### Tratament

#### Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la  $1.000 \text{ mm}^3$ .
- Gr:  $750 - 1.000 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - doză întreagă de interferon.
- Gr:  $500 - 750 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr:  $< 500 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - întreruperea interferonului conform protocolului.

### Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

# **DCI: SULODEXIDUM**

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 55, cod (B014I): DCI SULODEXIDUM**

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. 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, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

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

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței TVP,
- 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), 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 (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, 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 ot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

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

Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

### **V. Reacții adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastrointestinale 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.

## **DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 56 cod (B015D): 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.

Deficiența factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidența sa este estimată la 1 la 300.000-500.000. Este moștenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinți trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbații și femeile. Deficiența congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viața în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central și gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafață a trombocitelor, GPIIb / IIIa (ITG  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor și o retracție redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă și poate duce la episoade de sângerare letală.

#### **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: (vârstă, 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 > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită, indiferent de vârsta sau sex
- pacienți cu deficit congenital de factor VII
- pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu ușurință

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

##### **a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut**

###### Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții a câte 90 μg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg;
- **o singură injecție cu 270 μg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

###### Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

###### Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

###### Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

##### **b. Hemofilia dobândită**

###### Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

##### **c. Deficit de factor VII**

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 – 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

#### **d. Trombastenia Glanzmann**

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 μg (interval 80 - 120 μg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obținerea hemostazei eficiente trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acestuia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

#### **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.

##### **– Nonresponderi**

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg și de 90,5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

– **noncompliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

**VII. Reluare tratament:** (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită 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**

# DCI: DIOSMINUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM

### I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficiență 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 atribuabile 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 Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

**Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele 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 Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

**Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:** sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiat 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 Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

**Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:**

C4a - pacienți care prezintă:

- pigmentația - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienți care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- 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

### **III. PRESCRIPTORI**

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurghi și medicii de familie.

## PROTOCOL TERAPEUTIC-AL HEMOFILIEI A si B si AL BOLII VON WILLEBRAND

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND

#### I. HEMOFILIA A și B

##### 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

##### 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 musculare	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

## II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂL 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

### 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 înaintea vârstei de 2 - 3 ani.

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.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

---

\*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr.

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<sup>x</sup>, fără inhibitori)

---

<sup>x</sup> 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 medicul 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 o dată 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 o dată 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 excipienți sau la proteinele de șoarece 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 altă localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

### 3) Criterii de includere

Pacienții cu hemofilia indiferent de vârstă:

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-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:

- FVIII în hemofilia A
- FIX 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 excipienți sau la proteinele de șoarece 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

##### Produse:

- 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	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
-----------------------	--	---

	(% din normal sau UI/dl)	
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 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 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
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	
Hemoragii care pun viața în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal)	60 - 100 - inițial 50 - întreținere	

- 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 excipienți sau la proteinele de șoarece 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/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

Produse:

- 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 extrațiile dentare Majore	30 - 60 (pre, intra și postoperator)  80 - 100 (pre, intra și post operator)	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.  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 Majore	30 - 60 (pre, intra și postoperator)  80 - 100 (pre, intra și post operator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore până se obține cicatrizarea  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 - Definierea 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 excipienți sau la proteinele de șoarece 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)  $\geq 5$  BU; de obicei cu răspuns anamnestic<sup>x</sup> la FVIII
  - Titru scăzut (low responder)  $< 5$  BU; fără răspuns anamnestic la FVIII  
(Există inhibitori tranzitori cu titru  $< 5$  UB care pot dispărea spontan)

---

(\* În absența expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul crește în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic)

### 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
- 3.3. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)



Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

- gradul de severitate al sângerării
- titrul inhibitorului
- responsivitatea anamnetică precedentă

Produse:

- 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 μg/kg/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/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 - 100 U/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 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare ( $\geq 5$  UB sau  $< 5$  UB dar cu răspuns anamnetic):

- rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză 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 - 100 U/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 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip "B"

- rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză 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 - 100 U/kgc/doză 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 2 U/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.

#### 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 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.

#### 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

## **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 asigurată

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:

- pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII/FIX 50 - 100 U/kgc/zi
- pentru pacienții cu titru mare ( $\geq$  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 clinică 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 că, 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/intermitentă se adresează pacienților în anumite situații (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituția profilactică intermitentă/de scurtă 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/doză de 3 ori pe săptămână
- rFVIIa: 90 - 180 μg/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 toleranță satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%,  $T_{1/2} \text{ FVIII/FIX} \geq 6$  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 această perioadă:

- 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.
- 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 această perioadă răspunsul terapeutic este:
  - satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

- 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 FVIII/IX  $> 66\%$ ,  $T \frac{1}{2}$  FVIII/FIX  $\geq 6$  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 (hemostază 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

- **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

Produse:

- 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 2 U/kg corp și minut.

- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 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

## HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

### Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În această 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.

### 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

### 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 prezența 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.

## TRATAMENT

Obiective:



#### Oprirea sângerării:

- Pacienții cu titru mare ( $\geq 5$  UB) și a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by-passing):
  - rFVIIa: 90  $\mu\text{g}/\text{kgc}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g}/\text{kgc}$  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 - 100 U/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 2 U/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 continuă 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  $\mu\text{g}/\text{kgc}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g}/\text{kgc}$  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 - 100 U/kgc/doză 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 2 U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminență de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și imunoabsorbție, 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, trebuie să fie inițiate concomitent.

## II. BOALA VON WILLEBRAND

### 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 boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, boala se 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 lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torentul 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.

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))

### 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	Caracteristică
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).

#### 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 boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, 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.

#### 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).

#### 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 vârsta 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	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecare
Extractii dentare	20 - 30	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% cel puțin 1 - 3 zile
Intervenții chirurgicale ușoare	30 - 50	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenții chirurgicale majore	40 - 60	doză 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 FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

- Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creștere a nivelului de FVIII/FVW, 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 FVIII/FVW 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 necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmaticice 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-FVIII/FVW

#### OBSERVAȚII FINALE

##### 1. Cine prescrie medicația

- Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

##### 2. Unde se face prescripția

- Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale și anume, în condiții de:
  - spitalizare continuă
  - spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

##### 3. Pe ce durată 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 perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă 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.

## **DCI: ALPROSTADILUM**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 69 cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM**

#### **I. Definiția afecțiunii:**

Boala arteriala periferica (BAP) 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.

#### **BAP DE TIP DEGENERATIV:**

- aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferențială
- senile - predomină scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale
- diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

#### **BAP DE TIP INFLAMATOR:**

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele și venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

#### **II. Stadializarea afecțiunii:**

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulcerație ischemică, necroză, gangrene.

#### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:**

Pacienții diagnosticați cu BAP 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. În situația în care, după primele 2-3 zile de administrare, pacientul nu prezintă reacții adverse sau complicații, tratamentul cu administrare intravenoasă poate fi continuat în regim ambulatoriu, sub supraveghere medicală, dacă medicul curant apreciază că există în ambulatoriu personal specializat în monitorizarea funcției cardiovasculare și facilități de îngrijire adecvate.

##### Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 μg alprostadil (2 fiole x 20 μg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează o dată pe zi, iar în cazurile cu simptomatologie clinică severă până la de două ori pe zi.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 μg alprostadil (3 fiole x 20 μg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 3 ore.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 -20 μg alprostadil 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 μg alprostadil).

##### Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 μg alprostadil (½ fiolă de 20 μg/ml), 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 μg alprostadil (o fiolă x 20 μg/ml), 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 ¼ - 1½ fiole de alprostadil 20 μg/ml), 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 alprostadil . Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de alprostadil trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

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

Pacienții care primesc alprostadil, 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 greutateii, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de alprostadil 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.

Alprostadil trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea BAP a membrilor inferioare, care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare și dispun de facilitati de îngrijire adecvate, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Unele din medicamentele cu substanța activă alprostadil conțin 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 aceste medicamente.

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/neadecvat 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 acută sau insuficiența hepatică severă cunoscută (inclusive în antecedente)
- Istoric de accident vascular cerebral în ultimele 6 luni.



- Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.
- Disfuncție renală (oligoanurie)
- Femei gravide sau care alăptează.

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

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienți au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidențe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori. Dacă pacientul este cunoscut de medicul curant, a tolerat bine tratamentul, cura poate fi repetată în ambulator.

**VIII. Prescriptori** - Evaluarea clinică a pacienților, recomandarea terapeutică și inițierea tratamentului se face de către medici de specialitate cu experiență în tratarea BAP a membrilor inferioare.”

## DCI: TAFAMIDIS

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 73, cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

#### Indicații:

**Indicația 1:** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

**Indicația 2:** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

#### Posologie și monitorizare:

**Pentru indicația 1** - Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 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.

**Pentru indicația 2** - Tratamentul se inițiază sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză : 61 mg o dată pe zi, administrată oral

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.

## **PRESCRIERE:**

### ***Pentru indicația 1***

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții 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.

### ***Pentru indicația 2***

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienții adulți (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

În caz de suspiciune la pacienții cu antecedente medicale specifice, semne de insuficiență cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experiență în diagnosticul amiloidozei și cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice și de rezonanță magnetică cardiacă.

***Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR*** va include date pozitive la cel puțin una din investigațiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonați (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din țesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvențierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *wild type*). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor și a dozării lanțurilor ușoare kappa și lambda la nivel plasmatic și/sau urinar și consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonați pozitivă grad 2 sau 3 este însoțită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă și medici hematologi.

**Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR** se stabilește prin cel puțin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereți ventriculari stânga minim 12 mm, disfuncție sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tardivă contrast difuză subendocardică sau circumferențială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonați.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienți cu insuficiență cardiacă în clasă funcțională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susțină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuiește pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică și paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a inițiat tratamentul.

### **Grupe speciale de pacienți**

1. **Copii și adolescenți** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenți

2. **Vârstnici** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcție de vârstă ;

3. **Femei de vârstă fertilă** : nu există date de siguranță în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum și o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit.

4. **Insuficiență hepatică și renală** : Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

## **DCI: IVABRADINUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 70, cod (C003I): 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 asocieră 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.

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN**

### **Introducere**

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, oprirea și monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală genetică și a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de nașteri. În România prevalența estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea și expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor și pierderea progresivă a funcției renale.

Pacienții cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică și variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutație a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutație a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0.1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutațiile de tip truncat sunt mai frecvente și se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluția naturală a bolii pentru majoritatea pacienților prezintă o etapă inițială de hiperfiltrare, în care funcția renală se menține la valori normale, iar odată cu pierderea a  $\geq 50\%$  din nefronii funcționali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de  $\sim 60$  de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienții au fost divizați în două mari categorii, în funcție de evoluția către necesitatea de substituție a funcției renale: evoluție lent progresivă și rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici și paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluția mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final și pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacțiunea complexă dintre acești factori prognostici influențează dezvoltarea și rata de creștere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălțime și vârstă (clasificarea Mayo) și rata de declin a funcției renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociați cu severitatea și evoluția rapidă a BPRTAD:

Categorie factor prognostic	Tip factor prognostic
<b>Demografici</b>	Genul masculin
<b>Genetici</b>	Mutația genei PKD1 Tip mutație: truncată Istoric familial de BCR în stadiul final $\leq$ 55 ani
<b>De mediu</b>	Fumatul Dietă hiperproteică Aport scăzut de lichide
<b>Clinici</b>	Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecțiile multiple de tract urinar < 35 ani Debut HTA < 35 ani Obezitatea Episoade de injurie acută a rinichiului
<b>Paraclinici</b>	Proteinuria >1g/zi Nivel $\uparrow$ al copeptinei Volum total renal mare ( $\geq$ 600 cm <sup>3</sup> /m) Flux sangvin renal $\downarrow$

Abrevieri: PKD- polycystic kidney disease; BCR- boală cronică de rinichi; HTA- hipertensiune arterială;  $\uparrow$ - crescut;  $\downarrow$ - scăzut;

Identificarea pacienților la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienților bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR și a tratamentului simptomatic sau al complicațiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii și degradarea funcției renale.

### I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și a insuficienței renale în BPRTAD, la pacienți adulți cu BCR stadiile G1-G3 la inițierea tratamentului și dovezi de evoluție rapid progresivă a bolii.

### II. Criterii pentru inițierea tratamentului

#### 1. Criterii de includere

##### A. Vârsta peste 18 ani

**Nota:** la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

##### B. Diagnostic de BPRTAD [19]

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

- Pentru pacienții cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);

- Pentru pacienții fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puțin 10 chisturi, cu dimensiuni  $\geq 5$  mm, pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

Criterii imagistice de diagnostic ale BPRTAD		
Vârsta (ani)	Istoric familial pozitiv	Istoric familial absent/necunoscut
15-39	$\geq 3$ chisturi (total)	$\geq 10$ chisturi ( $\geq 5$ mm) în fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică)
40-59	$\geq 2$ chisturi în fiecare rinichi	
$\geq 60$	$\geq 4$ chisturi în fiecare rinichi	

Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetri;

### C. BCR stadiile G1-G3 (G3a și G3b)

- Se recomandă inițierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienții cu RFGe  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadiile G1-G3);
- Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

### D. Formă rapid progresivă a bolii

Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza *criteriului imagistic sau* a celui legat de *funcția renală*.

#### Criteriu imagistic

- Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilității tratamentului cu Tolvaptan.
- În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălțime și vârstă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis, fără substanță de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lățimii, înălțimii, lungimii în plan sagital și în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuație elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>.
- Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă și morfologie tipică (1C, 1D, 1E).
- Pentru pacienții cu ax lung al rinichilor  $> 16.5$  cm, identificat ecografic, și vârsta  $< 45$  de ani este necesară confirmarea/infirmarya formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălțime și vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a



limita posibilitatea excluderii pacienților tineri cu ax lung < 16.5, dar formă rapid progresivă, dar și pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienților cu forme lent progresive.

#### *Criteriul funcției renale.*

- Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei și a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGe dacă:
  - Există un declin susținut al RFGe cu  $\geq 2.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puțin 5 valori ale creatininei și RFGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puțin 1 determinare pe an, timp de 3 ani și condiția ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru inițierea tratamentului cu Tolvaptan.
  - Există un declin susținut al RFGe cu  $> 5$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puțin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.
- În situația în care pacientul îndeplinește criteriul funcției renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alți factori de risc ce pot influența declinul RFGe [proteinurie  $\geq 1$  g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecțiuni vasculare ( boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicație cu potențial nefrototoxic)] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă ( clasele Mayo 1C-1E).

## **2. Criterii de excludere**

Criteriile de excludere se aplică anterior inițierii Tolvaptanului și se adresează situațiilor în care medicament nu și-a dovedit eficiența sau în cazul în care acesta este contraindicat.

**A. Vârsta < 18 ani sau  $\geq 56$  de ani\***

**B. Forma atipică de BPRTAD ( clasă Mayo 2)**

**C. BCR stadiile G4-G5 ( inclusiv dializă și transplant)**

**D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A și 1B)**

**E. Contraindicații (vezi contraindicații)**

---

\*la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

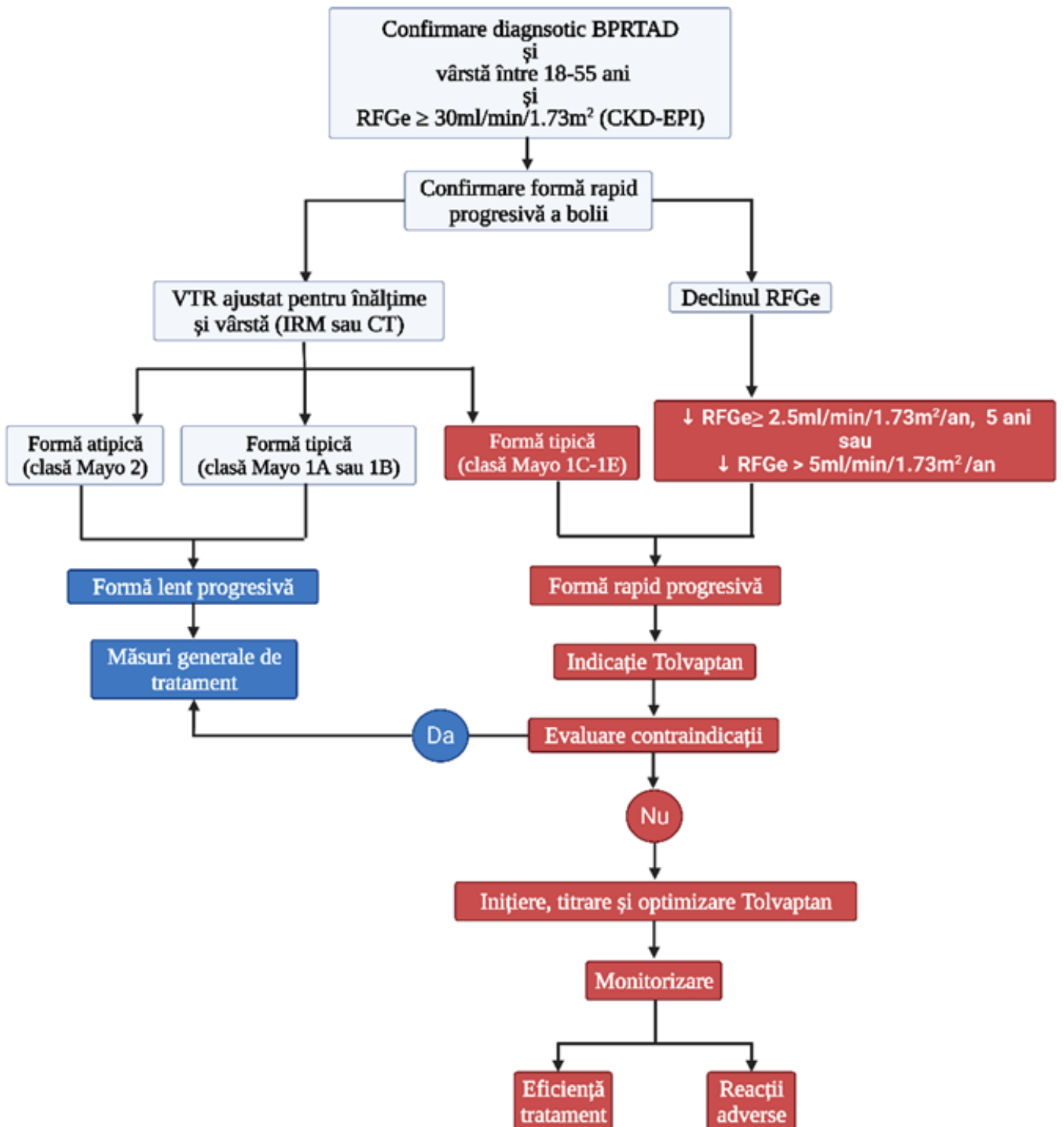


Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilității pentru tratamentul cu Tolvaptan și monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFGe-rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

### III. Tratament

#### 1. Medicament

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector și conector a nefronului distal. Prin blocarea acțiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare și a secreției fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creșterea volumetriei renale și încetinește progresia bolii cronice de rinichi la pacienții cu BPRTAD, oferind nefroprotecție. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

#### 2. Compoziția

Un comprimat conține substanța activă (Tolvaptan) și excipienți (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

#### 3. Doza și modul de administrare

- Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60mg, 90mg sau 120mg, în funcție de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineață fiind mai mare decât cea de după-amiază;
- Doza de dimineață este recomandat să se administreze cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8h distanță de doza de dimineață, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);
- Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

**Tabelul 3.** Doza și modul de administrare a Tolvaptanului:

Doza zilnică divizată	Doza zilnică totală	Mod de administrare
45mg + 15mg	60mg	<i>Doza I:</i> cu 30 minute înainte de masa de dimineață

60mg + 30mg	90mg	<i>Doza II:</i> cu sau fără alimente  <i>Interval între doze:</i> 8h
90mg + 30mg	120mg	

#### 4. Ajustarea dozelor

- Doza inițială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize ( 45 mg + 15 mg), prima priză de 45 mg administrată înainte de masa de dimineață, iar cea de a doua priză de 15 mg, administrată 8h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei inițiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puțin săptămânale, în funcție de tolerabilitate;
- În caz de intoleranță (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creșterea creatininei între 20-30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor și menținerea dozei mai mari în prima parte a zilei;
- Se recomandă menținerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;
- Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:

**Tabelul 4.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată ( 1 singură priză)
45mg +15mg	15mg
60mg + 30mg	30mg 15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată)
90mg + 30mg	30mg 15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată)

- În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucule de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menținându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

**Tabelul 5.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderați ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată ( 2 prize)
45mg +15mg	15mg +15mg
60mg + 30mg	30mg + 15mg

90mg + 30mg	45mg + 15mg
-------------	-------------

*\* Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranță la ajustarea inițială.*

## 5. Reacții adverse

- Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;
- Se recomandă informarea pacientului anterior inițierii tratamentului, cu privire la potențialele reacții adverse, frecvența apariției lor, impactul pe calitatea vieții și educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariția acestora.

**Tabelul 6.** Reacții adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

Tipul reacției adverse	Frecvența
Senzația de sete	44%
Poliuria	38%
Nocturia	29%
Polakiuria	23%
Polidipsia	10%
Citoliză hepatică	6%
Hipernatremie	4%
Sindrom de colestază	0.2%

## IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la benzazepină sau derivați de benzazepină ;
2. Valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan ;
3. Anurie;
4. Hipovolemie;
5. Hipernatremie;
6. Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete;
7. Sarcină ;
8. Alăptare;
9. Obstrucția necorectabilă a tractului urinar.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### 1. Hepatotoxicitate

- Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) și a bilirubinei totale anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni și 4 săptămâni după inițiere, apoi lunar timp de 18 luni și ulterior, la fiecare 3 luni;
- Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

- Nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienți cu citoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);
- Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcție de valoarea transaminazelor, dinamica lor și a simptomelor ( vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

## **2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia și aportul de apă**

- Se recomandă consilierea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția senzației de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puțin 2-3L/zi), potențialelor reacții adverse asociate și a impactului asupra calității vieții;
- Se recomandă informarea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât și al nicturiei;
- Este necesară informarea cu privire la orarul de administrare al celei de a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;
- Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicație ce influențează aderența la tratament: implementarea unei diete hiposodate (<2g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan ( mai ales a celei de a doua prize, daca nicturia este principala problemă);
- Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;
- Pacienții trebuie instruiți să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;
- Se recomandă monitorizarea regulată a greutateii corporale și a raportului seric creatinină/uree.

## **3. Hipernatremia**

- Prezența hipernatremiei anterior inițierii tratamentului reprezintă o contraindicație de administrare a Tolvaptanului;
- Apariția hipernatremiei după inițierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creșterea aportului de apă și/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;
- Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.

## **4. Hiperuricemie**

- Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie și risc de apariție a gutei prin scăderea excreției urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicație de oprire a medicamentului;
- Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

## **5. Patologie reno-urinară obstructivă**

- Pacienții cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenție acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar și eventual evaluare ecografică.

## VI. Monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a eficacității terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienței Tolvaptanului asupra încetirii ratei de progresie a bolii. Deși, scăderea osmolalității urinare asociată cu prezența poliuriei și un nivel crescut al coceptinei serice ar putea reflecta aderența și răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).

La acest moment monitorizarea eficienței tratamentului se bazează pe evaluarea:

- ratei anuale de declin a RFGe observată față de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an
- ratei de creștere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

**Tabelul 7.** Recomandări generale de monitorizare

Tip monitorizare	Criterii și mijloace	Periodicitate
<b>Generală</b>	Examen clinic complet Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne și simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută.	Inițial și la fiecare reevaluare
	Educare pacienți pentru monitorizare volum urinar și greutatea corporale	Permanent
	Educare pacienți pentru monitorizare și raportare semne și simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie	Permanent
	Educare pacienți cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației	Permanent
<b>Analize de laborator</b>	Creatinină, RFGe, acid uric, raport creatinină/uree	Inițial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la inițierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni și ulterior la fiecare 3 luni
	AST, ALT, bilirubină totală	
	Sodiu plasmatic	
	Hemogramă	Variabil, în funcție de stadiul BCR sau de situația clinică
<b>Imagistică</b>	Examen de urină: sumar ,sediment, proteinurie/24h	La fiecare evaluare
	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	IRM sau CT abdomino-pelvin nativ	La fiecare 3 ani

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

## VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

### 1. *Oprirea temporară:*

- În cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor  $\leq 2$  ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creșterile semnificative ( $\geq 3$  ori LSVN) și/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT și AST se mențin  $< 3$  ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare,

deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți;

- În contextul unor situații ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpirații profuze, aport limitat de lichide.
- Cu 24-48h anterior unei intervenții chirurgicale și reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;
- În situația creșterii creatininei serice cu  $> 30\%$  din valoarea de bază.
- De menționat faptul că este obligatorie educarea pacienților cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației.

## **2. Oprirea definitivă:**

- ALT sau AST  $> 8$  ori LSVN;
- ALT sau AST  $> 5$  ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;
- ALT sau AST  $> 3$  ori LSVN și (BT  $> 2$  ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR]  $> 1,5$ );
- ALT sau AST  $> 3$  ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hiperchromă sau icter);
- Evoluția pacientului către BCR stadiul G5 (RFG<sub>e</sub>  $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$ );
- Anafilaxie la administrarea medicamentului.

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.”



# DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

### I. INDICAȚIE

- Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

### II. Stadializarea afecțiunii

### III. Criterii de includere (vârsta, 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 4g/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 igieno-dietetic și a profilului lipidic.

### VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

### VII. Prescriptori

Tratamentul este inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

## **DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ**

#### **Definiția afecțiunii:**

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiery, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ține cont de ventriculul afectat inițial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică și diastolică. În IC sistolică, este afectată eiecția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de eiecție este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

### **Stadializarea afecțiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;
- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anumit grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizați pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejeție a VS  $\leq$  40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

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

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

### Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

### Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

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

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;

- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;
- educație și consiliere intensive;
- 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 coleastăză;
- 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 coleastăză;
- 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.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI  
PROPRANOLOLUM (soluție orală)**

**Tumori vasculare – generalități**

Tumorile vasculare alături de malformațiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare. Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendoteliom etc. Dintre malformațiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil și hemangiomul congenital.

Hemangiomul congenital este prezent de la naștere, este GLUT1 (-) și are la bază un proces de vasculogeneză. Hemangioamele congenitale pot fi clasificate în rapid involutive (RICH), non-involutive (NICH) sau overlap RICH/NICH.

Hemangiomul infantil apare după naștere, în general în primele luni de viață, este GLUT1 (+) și are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalență de 2-5% a acestei afecțiuni pentru populația de 0-2 ani. Dintre aceștia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicații.

**Hemangiom infantil (H.I) – clasificare**

Până în prezent nu s-a reușit un consens privind o formulă oficială pentru clasificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcție de localizare (cap, gât, trunchi, membre etc), de distribuția leziunilor (localizate sau segmentare) și mai ales de tipul de leziune (superficial, profund sau combinat). Un alt aspect luat în considerare este numărul de leziuni. Se estimează că la un număr mai mare de 5 leziuni cutanate ar putea crește riscul de a prezenta și afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigații suplimentare. În funcție de toți acești parametri se evaluează severitatea și mai ales prognosticul bolii și pe cale de consecință atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie sau acolo unde este posibil în asociere cu terapia laser.

**Diagnosticul pacienților cu H.I.**

Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariției leziunilor este foarte important) și al examenului clinic. Se poate completa, la indicația medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/și de părți moi și un examen doppler.

Pentru inițierea tratamentului cu Hemangiol (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea și evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecțiuni asociate și consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinții trebuie corect și complet informați iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situația dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenței cardiace, glicemia, hemoleucograma și electroliți (K). În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate:

- glicemia – propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar
- afecțiuni respiratorii – poate determina sau agrava un bronhospasm
- afecțiuni cardiovasculare – poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare și la creșterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială și frecvența cardiacă la intervale de cel puțin o oră, minim două ore
- intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală – tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenției

Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puțin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical și un examen clinic complet cu auscultația cardiacă și pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace (cel puțin la o oră, minim două ore), a glicemiei și a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea și alte reacții adverse cum ar fi somnolența, agitația, răcirea extremităților, infecții, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenție suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent și o altă terapie.

### **Tratamentul Hemangiomului infantil**

**Hemangioul (Propranolol)** (face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opțiunea terapeutică medicamentoasă de elecție pentru hemangioul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangioul (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. tratamentul se inițiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni-5 luni (vârsta corectată).

Administrarea se face în felul următor:

1. 1 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze separate de 0,5 mg/kg
2. apoi 2 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze de 1 mg/kg
3. și apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreținere în două doze de 1,5 mg/kg

Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineața respectiv seara cu un interval de timp minim de 9 ore între administrări. Administrarea se face în timpul mesei sau imediat după masă pentru a scădea riscul de hipoglicemie acolo unde ar exista. Administrarea se face pe cale orală, direct în cavitatea bucală a copilului, utilizând seringă gradată din flacon.

Cel puțin creșterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a inițiat tratamentul. Fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată în aceleași condiții ca la doza inițială. Chiar și când pacientul se află pe doza de întreținere se recomandă monitorizarea clinică și/sau paraclinică lunară a copilului.

Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situația apariției unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînțepirii acestuia.

### **Criterii de includere în tratamentul cu Hemangioul (propranolol) a pacienților H.I.**

- Sugari cu vârsta între 5 săptămâni și 5 luni (vârsta corectată) la inițierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.
- Hemangiom infantil cu risc vital sau funcțional
- Hemangiom infantil cu risc de creștere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă
- Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor

### **Criteria de excludere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienților H.I.**

- Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni
- Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată
- Sugari cu insuficiență hepatică sau renală
- Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Sugari alăptați, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienții produsului
- Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente
- Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)
- Blocuri atrioventriculare de grad II sau III
- Bradicardie sub următoarele limite:

Vârsta	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
Frecvența cardiac (bătăi/min)	100	90	80

- Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:

Vârsta	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
Tensiunea arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Șoc cardiogen
- Angina Prinzmetal
- Insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
- Predispoziție la hipoglicemie
- Feocromocitom

### **Consimțământul pentru tratament**

Părinții (tutorii legali) trebuie să fie informați în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar aceștia trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 2).

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie



**cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreținere.**

## **Anexa 1**

### **Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului**

#### **DATE GENERALE**

##### **Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_ / \_ / \_

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon: .....

Părinții (Tutorii legali) au semnat declarația de consimțământ DA  NU

Anexați un exemplar DA  NU

##### **Medic curant:**

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

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Semnătura: ..... Parafa: .....

#### **I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

<b><u>Afecțiune</u></b>	<b>DA/NU</b>	<b>Data diagnostic (lună/an)</b>	<b>Tratament actual</b>
Insuficiență hepatică			
Insuficiență renală			
Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente			
Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)			
Blocuri atrioventriculare de grad II sau III			
Bradycardie			
Tensiune arterială scăzută			
Șoc cardiogen			
Angina Prinzmetal			
Insuficiență cardiacă Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)			

Hipoglicemie sau predispoziție la hipoglicemie			
Feocromocitom			
Intervenții chirurgicale			
Afecțiuni cutanate			
Alte boli semnificative			

## II. EVALUARE CLINICĂ:

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

## III. DOZA RECOMANDATĂ:

	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3
data-z,l,a			
mg/kg			
mg/zi			

## IV. EVALUARE PARACLINICĂ:

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
Hemoleucograma			
VSH			
Glicemie <sup>1</sup>			
TGO			
TGP			
Uree			
Creatinină			
Potasiu			
Sodiu			
Tensiunea arterială <sup>1</sup>			
Frecvența cardiacă <sup>1</sup>			
Alte date de laborator semnificative			

<sup>1</sup>Evaluari obligatorii la fiecare vizită.



## **DCI: COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)**

**1. Definiție afecțiune** - angină pectorală cronică stabilă

**2. Criterii de includere:** terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare

**3. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante)
- Bradicardie simptomatică
- Șoc cardiogen
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
- Bloc AV de gradul 2 și 3
- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficiență cardiacă instabilă sau acută
- Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agoniști de receptori beta
- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitom netratat
- Insuficiență hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

**4. Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

Combinăția trebuie utilizată doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar

modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică: poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici: poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## **5. Monitorizarea tratamentului**

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenței cardiace: Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficientă în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut. Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau

hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcției retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții generale legate de tratamentul cu betablocante

## **6. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

# DCI: IRBESARTANUM

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 72, cod (C008N): 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 bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

### Tratament

#### Obiective

- Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- Reducerea degradării funcției renale.

#### Doze

300 mg/zi, în priză unică.

#### Înteruperea 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.

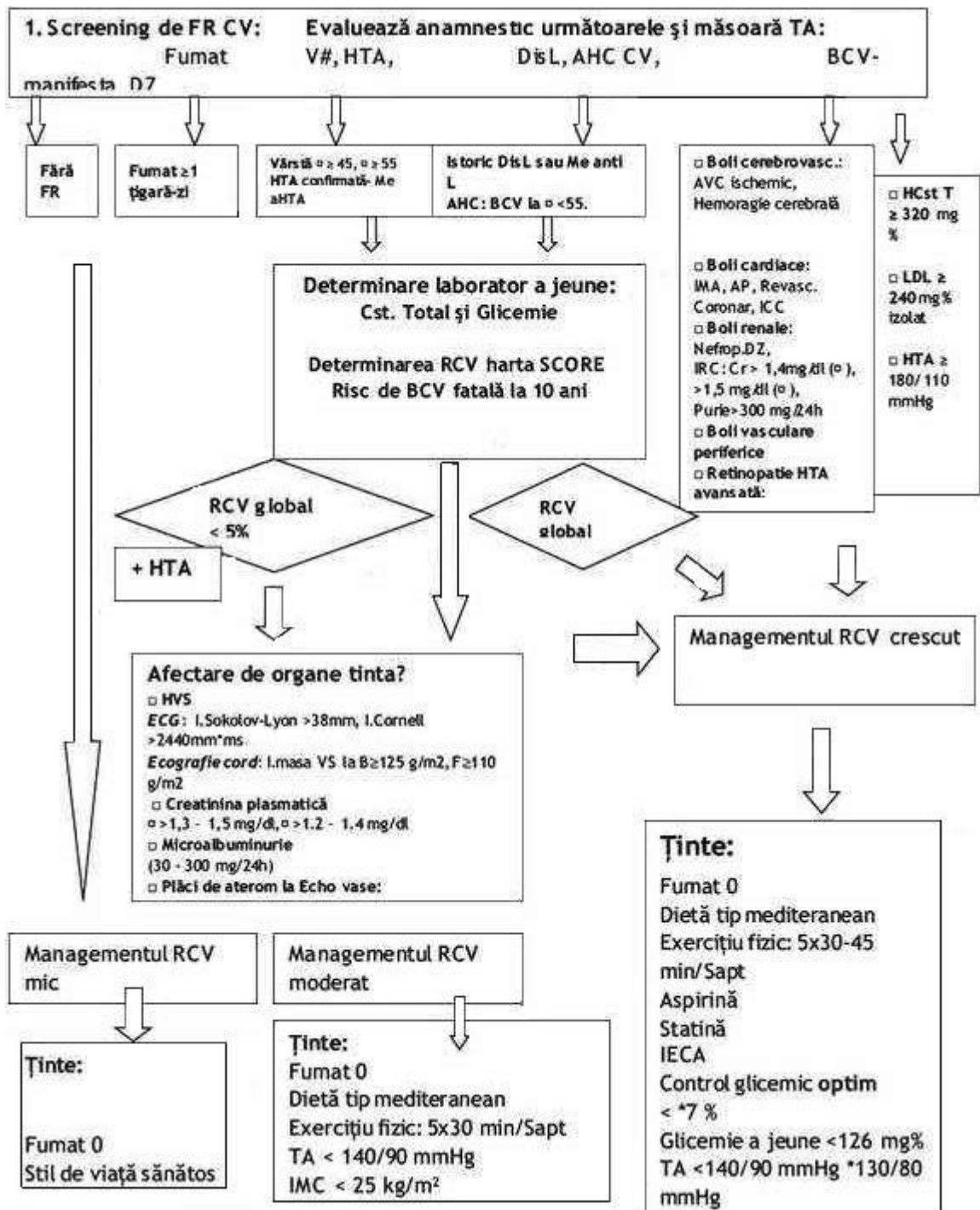
### **Prescriptori**

Medici nefrologi și diabetologi.

### **Evaluarea riscului cardiovascular global și managementul riscului - Algoritm**

Numele pacientului \_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_





## **DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)**

**I. Indicația terapeutică** – hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

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

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială:

- a caror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/10 mg
- a caror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 10 mg/10 mg
- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanțele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/20 mg.

#### **III. Criterii de excludere/contraindicații:**

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienți;
- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină;
- Obstrucție a tractului de ejecție de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoza aortică;
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată;
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienți care efectuează ședințe de hemodializă;
- Administrare concomitentă cu: inhibitori puternici ai CYP3A4, ciclosporină, grepfruit sau suc de grepfruit;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);

#### **IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril și lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu ținta valorilor tensionale, 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. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de masă.
- Utilizarea la pacienți vârstnici: doza trebuie stabilită ținând cont de funcția renală a pacientului;

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

- La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub

supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril și/sau diuretic este modificată. Măsurile similare se pot aplica pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;

- Boala de nod sinusal: lercanidipina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boală de nod sinusal fără stimulator cardiac;
- Insuficiență ventriculară stângă: este necesară precauție;
- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauție;
- În insuficiența renală: este necesară precauție în special la inițierea tratamentului cu enalapril la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Potasemia și creatininemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;
- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu o stabilire atentă a dozelor iar funcția renală trebuie monitorizată;
- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;
- Insuficiență hepatică: La pacienții la care apare icter sau prezintă o creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat; este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată
- Dializă peritoneală: apariția unui efluent peritoneal tulbure la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creșterea concentrației trigliceridelor în efluentul peritoneal;
- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență maximă la pacienții cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenți mai mulți dintre acești factori de risc, mai ales în prezența unei insuficiențe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului orice semn de infecție;
- Hipersensibilitate/angioedem: poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;
- Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;
- Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;
- La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină: inițierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată; asocierea cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată; inductorii CYP3A4 (fenitoină, carbamazepină, rifampicină) reduc concentrația plasmatică a lercanidipinei;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Rasa neagră: eficiență mai redusă;
- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități. ”



## **DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)**

### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)**

**I. Indicația terapeutică** – hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan și amlodipină administrate în asociere la aceleași doze ca și cele din medicamentul combinat.

#### **III. Criterii de excludere/contraindicații:**

- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipină, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP;
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen);
- Obstrucționarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină;
- Hipotensiune arterială severă;
- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară (RFG)<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### **IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină și irbesartan). Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, cu sau fără alimente;
- Doza maximă recomandată este de irbesartan 300 mg/amlodipină 10 mg;
- Utilizarea la pacienți vârstnici: Schemele obișnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenței amlodipinei, creșterea dozei trebuie efectuată cu grijă;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: din cauza prezenței amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauție;

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

- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranța și eficacitatea;
- Depleție volemică și sodică: trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu combinația în doză fixă de irbesartan/amlodipină;
- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipertensiune arterială severă și insuficiență renală;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu și irbesartan ;
- Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauție specială;
- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;
- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinație în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ
- Insuficiență cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauție;

- Insuficiență hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze și este necesară precauție atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități.”

## DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

### I. Indicații

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.

### 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 insuficiența cardiacă, cu fracție de ejeție redusă, clasa NYHA II, III sau IV:
  - 1.1) în ciuda tratamentului optim cu ACE inhibitori sau sartani sau
  - 1.2) carora nu li se administrează în prezent inhibitori ECA sau sartani
- 2) Frație de ejeție  $\leq 40\%$  (documentată prin ecocardiografie sau RMN);

#### 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  $\leq 40\%$ .

#### c) *Pentru continuarea terapiei, la pacienți aflați pe tratament cronic cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, inițiat înfara sistemului de asigurări sociale de sanătate*

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b) , după caz.

### III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmaticice 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  $\leq 95$  mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.

### 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/1,73m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi.

**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 plasmatiche ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

**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.”

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB

### I. Indicații și criterii de includere

Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă

Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemice la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemice 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: diabet zaharat cu 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 recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc		Ținta de LDL-colesterol
<b>RCV foarte crescut</b>	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: <ul style="list-style-type: none"><li>• 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 (<math>&gt; 50\%</math> stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.</li><li>• DZ cu afectare de organ țintă sau <math>\geq 3</math> FR majori sau DZ tip 1 și durată <math>&gt; 20</math> de ani</li><li>• BRC severă (RFGe <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major</li><li>• SCORE <math>\geq 10\%</math>.</li></ul>	$< 55$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
<b>RCV crescut</b>	Indivizi cu: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului <math>&gt; 310</math> mg/dL sau LDL colesterol <math>&gt; 190</math> mg/dL sau TA <math>\geq 180/110</math> mmHg</li><li>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major</li><li>• Pacienții cu DZ cu durată <math>\geq 10</math> ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali</li><li>• BRC moderată (RFGe = <math>30 - 59</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li><li>• SCORE <math>\geq 5\%</math> și <math>&lt; 10\%</math></li></ul>	$< 70$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament

<b>RCV moderat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienți cu DZ tineri (&lt; 35 ani în DZ tip 1, &lt; 50 ani în DZ tip 2), cu durata &lt; 10 ani și fără FR adiționali</li> <li>• SCORE <math>\geq</math> 1% și &lt; 5%</li> </ul>	< 100 mg/dl
<b>RCV scăzut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE &lt; 1%</li> </ul>	<116 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

Evolocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut. Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, echimoze, eritem, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

### **III. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **IV. Precauții de administrare**

Evolocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **V. 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.

### **VI. 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.

## DCI ALIROCUMABUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

#### I. Indicații și criterii de includere

Adulți (vârsta  $\geq 18$  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 doză 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: diabet zaharat cu 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, hipotirozism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, 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	
<b>RCV foarte crescut</b>	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: <ul style="list-style-type: none"><li>• 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 (<math>&gt; 50\%</math> stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau</li></ul>	$< 55$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament

	ultrasonografia arterelor carotide. • DZ cu afectare de organ țintă sau $\geq 3$ FR majori sau DZ tip 1 și durată > 20 de ani • BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE $\geq 10\%$ .	
<b>RCV crescut</b>	Indivizi cu: • Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA $\geq 180/110$ mmHg • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienții cu DZ cu durată $\geq 10$ ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali • BRC moderată (RFGe = 30 – 59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) • SCORE $\geq 5\%$ și < 10%	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
<b>RCV moderat</b>	• 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 $\geq 1\%$ și < 5%	< 100 mg/dl
<b>RCV scăzut</b>	• SCORE < 1%	<115 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

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 colesterol-ului 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 m<sup>2</sup>).

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.”

## **DCI COMBINAȚII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAȚII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)**

**I. Indicație** - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituție pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială și nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceleași doze.

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- 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:

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatică ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatică ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeii aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- Pacienții cu miopatie;
- Pacienții tratați concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecții bacteriene.

**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 atorvastatină și ezetimib. 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. Ajustarea dozelor, dacă este

necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinația cu doză fixă în concentrația corespunzătoare.

- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în același moment al zilei;
- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

#### **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, medicina de familie.



## DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINATII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)

#### I. Definiție - Dislipidemie

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- 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 plasmaticice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeii aflate la vârsta 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 rabdomioliză) 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, medicina de familie.

## **DCI COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)**

#### **I. Indicații**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și care prezintă și una din următoarele afecțiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

#### **II. Criterii de includere**

Pacienți cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecțiuni:

- 1) Hipertensiune arterial esențială  
și
- 2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:
  - Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),
  - Dislipidemie mixtă (tip IIb)  
sau
  - Hipercolesterolemie familială homozigotă

și la care la care tensiunea arteriala esențială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril și indapamidă administrate individual și concomitent, la aceleași doze ca și în combinația în doză fixă

#### **III. Contraindicații**

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienți
- Pacienții cu insuficiență renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min
- Pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatică ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatică ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeii aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- Pacienții cu miopatie;
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

#### **IV. Precauții și situații speciale**

- La pacienți cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinație. La pacienții cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice și a potasemiei în timpul tratamentului
- La pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienții cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 se recomandă monitorizarea funcției hepatice și renale în timpul tratamentului
- La pacienții cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mică de rosuvastatină), deoarece prezența unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei.
- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină.

## **V. Administrare**

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineața înainte de micul dejun

Înainte de a trece la combinația în doză fixă, starea clinică a pacienților trebuie să fie controlată cu aceleași doze de substanțe active, administrate individual și concomitent. Doza aleasă trebuie să fie aceeași cu a componentelor individuale ale combinației administrate în momentul schimbării medicației.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active a combinației, indiferent de motiv (de exemplu, o afecțiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariția unei interacțiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficiente.

## **VI. Monitorizare**

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

## **VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

## DCI: BOSENTANUM

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 80, cod (CI01): DCI BOSENTANUM

#### Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale **noi**, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

#### I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulcerații digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității 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
<b>Scor Total</b>		<b>Scor ≥ 9 = ScS</b>

**2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.**

**3. Prezența ulcerărilor actuale sau cel puțin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni) de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.**

**Ulcerările ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.**

Cicatricile datorate ulcerărilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerările datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerării active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerării prin extruzionare material calcificat, ulcerările de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerărilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.**

## **II. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;
- Sarcină;
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

## **III. Schema terapeutică**

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

#### **IV. Monitorizarea eficacității**

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu > 50%;
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

#### **V. Monitorizarea efectelor adverse**

Valorile concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni.



## SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

### Evaluarea ulcerățiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/Detritus necrotic	Calcificări	Data apariției
	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 ulcerățiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerății prin extruzionare material calcificat, ulcerățiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

### 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)
<b>ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE</b>  Ați putut să: - Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi? - Vă spălați pe cap?				
<b>RIDICARE</b>  Ați putut să: - Vă ridicați de pe un scaun obișnuit? - Vă așezați sau să vă ridicați din pat?				
<b>MÂNCAT</b>  Ați putut să: - tăiați carne? - Ridicați ceașca sau paharul plin la gură? - Deschideți o cutie nouă de lapte?				
<b>MERS</b>  Ați putut să: - Vă plimbați în aer liber pe teren plat? - Urcați cinci trepte?				

**Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:**

Baston	Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu rotile	Altul (specificați)

**Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Îmbrăcare	Mâncat
Ridicare	Mers

**Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână**

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
<b>IGIENA PERSONALĂ</b>  Ați putut să:  - vă spălați și să vă ștergeți pe corp?  - faceți o baie în cadă?				

<p>- vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?</p>				
<p><b>ÎNTINDERE</b></p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?</li> <li>- vă aplecați să adunați haine de pe jos?</li> </ul>				
<p><b>APUCAREA UNOR OBIECTE</b></p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deschideți portierele mașinii?</li> <li>- deschideți borcane deja desfăcute?</li> <li>- deschideți și să închideți robinetul?</li> </ul>				
<p><b>ACTIVITĂȚI</b></p> <p>Ați putut să:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?</li> <li>- Vă urcați și să coborâți din mașină?</li> <li>- Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul?</li> </ul>				

**Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:**

Colac de WC încălțat

Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitiv/scaun special montat în cadă

Dispozitive cu mâner lung pentru apucat

Desfăcător de borcane

Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp

(pentru borcane deja desfăcute)

Altul

**Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală

Apucarea și desfacerea unor obiecte

Întindere

Cumpărături și treburi gospodărești

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerațiile cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

Data .....

Semnătură pacient .....

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulcerății			

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea reumatologie.

## **Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este 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 deosebim 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.

## **I. SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM**

### **A. PENTRU COPII:**



## CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- 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.

## 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.

#### CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

#### 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

#### 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.

## **B. PENTRU ADULȚI:**

### CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- 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:

- vârsta între 18 și 70 de ani;
- pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
- pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
- pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

### CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

### DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

#### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

##### 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

##### Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

#### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

#### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

##### 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

- 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.

- 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.
- 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.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;
- nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

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

- 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.

- 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.
- 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.

#### Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;
- 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.

#### 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

#### Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

#### **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.

## II. AMBRISENTANUM

### Indicații terapeutice:

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort
2. HTAP idiopatică
3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

**Criterii de includere:** pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, 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.

### 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 exacerbărilor

**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.

### III. MACITENTANUM

#### Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

#### 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 presiunilor (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<sub>CO</sub>);
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. SaO<sub>2</sub> 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.

#### Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- 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.



**Criterii de excludere:**

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

**Tratament:**

**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

**Durata:** Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

**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.

**Oprirea tratamentului cu Macitentanum**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;
- 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.

**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

## **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.

## **IV. RIOCIGUAT**

### **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

### **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<sub>CO</sub>);
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. SaO<sub>2</sub> 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.

### **Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

#### **Criterii de excludere:**

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

#### **Tratament:**

#### **Doze și monitorizarea tratamentului**

##### **1. Inițierea tratamentului cu Riociguat**

- 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  $\geq$  95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- 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**

- Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- 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.
- 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.

#### **Oprirea tratamentului cu Riociguat**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- 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.

## **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 Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amid) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

## **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.