



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

23 „01 2017

nr. 47

Cu privire la medicamentele noi în tratamentul tuberculozei

În conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411 – XIII din 28 martie 1995, recomandările Organizației Mondiale a Sănătății privind tratamentul tuberculozei multidrogrezistentă și cu rezistență extinsă, Protoocoalelor clinice naționale „Tuberculoza la adult” și „Tuberculoza la copil” aprobate prin Ordinele Ministerului Sănătății nr. 236 din 31 martie 2015 și nr. 389 din 26 mai 2015, în temeiul pct. 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, structurii și efectivului-limită a aparatului central al acestuia, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011,

O R D O N :

1. Se aprobă:

Regulamentul privind implementarea medicamentelor noi în tratamentul tuberculozei se anexează.

2. Conducătorii Direcției Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Serviciului sănătate a Primăriei municipiului Bălți, Direcției generale a sănătății și protecției sociale a populației UTA Găgăuzia, instituțiilor medico-sanitare publice republicane, municipale, raionale, inclusiv din regiunea transnistreană, instituțiilor departamentale și private interesate vor pune în aplicare prevederile prezentului Regulament.

3. Directorul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Drăganici” (d-na Liliana Domente), coordonatorul Programului național de control al tuberculozei (d-na Ana Ciobanu) vor asigura suport metodologic în punerea în aplicare a prevederilor Regulamentului privind medicamentele noi în tratamentul tuberculozei.

4. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie dnei Aliona Serbulenco, viceministru.

Ministrul

Ruxanda GLAVAN

Aprobat
prin Ordinul Ministerului Sănătății
nr.47 din 23.07.2017

Regulament privind medicamentele noi în tratamentul tuberculozei

Context privind utilizarea medicamentelor noi în tratamentul formelor rezistente ale tuberculozei. Rezistența la medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei reprezintă o amenințare majoră pentru controlul tuberculozei la nivel mondial. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează anual, la nivel global, circa o jumătate de milion de cazuri noi cu tuberculoză cu multidroge rezistentă (MDR-TB). În Republica Moldova rata MDR-TB se menține deja de mai mulți ani la nivelul de 24-25% printre cazurile noi și de 62-64% printre cazurile de re-tratament. Mai mult de 8-10% din cazurile cu MDR-TB sunt cu rezistență extinsă (XDR-TB), iar peste 20% cu forme de pre-XDR TB. Mai mult de 1/3 din cazurile care decedează prin progresarea tuberculozei sunt cu MDR-TB, iar rata de succes pentru tratamentul MDR TB este de 57%. Aderenta suboptimală la tratament, efectele adverse, durata lungă de tratament (20 luni și mai mult) și costurile mari ale tratamentului de lungă durată pentru M/XDR-TB compromite grav succesul tratamentului.

În context, pentru prima dată în mai mult de 4 decenii, a fost autorizată condiționat de către Agenția Europeană a Medicamentului (*Bedaquilne, Delamanid*) și a Statelor Unite ale Americii *Food and Drug Administration (Bedaquilne)* utilizarea acestora în tratamentul tuberculozei rezistente M/XDR-TB. Mai multe ghiduri și recomandări ale OMS prevăd regimuri și scheme de tratament cu utilizarea *Bedaquilne* și *Delamanid*.

I. Dispoziții generale

1) *Regulamentul cu privire la medicamentele noi antituberculoase* (în continuare – Regulament) pentru tratamentul tuberculozei rezistente este elaborat în conformitate cu prevederile Acordului de Grant al Fondului Global pentru combaterea HIV/SIDA, tuberculozei și malariei pentru anii 2015-2017, recomandărilor misiunilor 2015-2016 a Comitetului de Lumină Verde sub egida Organizației Mondiale a Sănătății privind ajustarea schemelor de tratament pentru tuberculoza rezistentă, dar și eligibilitatea/capacitatea țării în utilizarea medicamentelor noi, inclusiv prevederilor Protocolelor clinice naționale (PCN) „Tuberculoza la adult” și „Tuberculoza la copil” aprobată prin Ordinul Ministerului Sănătății nr.236 din 31.03.2015 și nr.389 din 26.05.2015.

2) Prezentul Regulament stabilește modul de organizare a tratamentului tuberculozei multidroge rezistente și cu forme extinse prin utilizare regimurilor de tratament cu medicamente noi.

3) Definiții:

- 1) Medicamentele antituberculoase noi vor fi considerate *Bedaquilne (Bdq)* și *Delamanid (Dlm)* și alte medicamente noi recomandate ulterior de OMS.
- 2) *Metoda activă de colectare a datelor privind evenimentele și reacțiile adverse* – formă activă de supraveghere a evenimentelor și reacțiilor adverse survenite pe parcursul tratamentului într-un grup similar de persoane (cohortă) care administrează același medicamente. Este utilizată la punerea în aplicare a unor medicamente noi.

II Achiziționarea medicamentelor noi

- 4) Medicamentele antituberculoase noi vor fi procurate în mod centralizat. Pentru anii 2015-2017 procurările se vor efectua în cadrul Acordului de Grant al Fondului Global pentru combaterea HIV/SIDA, tubercolozei și malariei, prin intermediul Instituției Publice „Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectelor în Domeniul Sănătății” (IP UCIMP DS) prin mecanismul *Global Drug Facility (GDF)*;
- 5) Estimarea necesităților de medicamente antituberculoase noi se va efectua de către IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (IFP);
- 6) Gestionarea procurării și importul medicamentelor antituberculoase noi se va efectua în conformitate cu prevederile Legii nr. 1456-XII din 25 mai 1993 „Cu privire la activitatea farmaceutică” (art.11, p.7,8);
- 7) Controlul calității medicamentelor antituberculoase noi se va efectua de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale prin intermediul Laboratorului pentru controlul calității medicamentelor (LCCM al AMDM);
- 8) Recepționarea și stocarea medicamentelor antituberculoase noi se va efectua de către IFP în baza facturilor de expediție (cu indicarea nemijlocită a lotului, valorii, seriei lotului, numărul certificatelor de analiză eliberate de către LCCM al AMDM) și a copiilor contractelor de procurare;
- 9) Distribuirea medicamentele antituberculoase noi se va efectua de către IFP în baza bonurilor de comandă-livrare în conformitate cu prevederile Ordinului MS nr.180 din 8 mai 2007 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tubercolozei în Republica Moldova”

III Organizarea tratamentului tubercolozei rezistente cu medicamente noi

- 10) Organizarea tratamentului pacienților cu medicamente noi se va efectua în conformitate cu prevederile stipulate în Anexa nr.1 la prezentul Regulament;
- 11) Responsabil pentru selectarea și înrolarea pacienților în tratament cu medicamente antituberculoase noi este IFP (prin intermediul Comitetului național de management al tubercolozei rezistente în continuare CNM);
- 12) Organizarea și supravegherea tratamentului pacienților care urmează regimuri de tratament cu medicamente noi se va efectua de către instituțiile medico-sanitare publice republicane, spitale raionale, departamentale și private interesate, inclusiv cele din regiunea transnistreană;
- 13) Directorul IFP va dispune reorganizarea Comitetului național de management în tubercoloză rezistentă în conformitate cu principiile stipulate în Anexa nr. 2 la prezentul Regulament)
- 14) Conducătorii Direcției Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Serviciului sănătate a Primăriei municipiului Bălți și Spitalului de tubercoloză Bender vor dispune crearea Comitetelor regionale de management în tubercoloză rezistentă în conformitate cu principiile stipulate în Anexa nr. 2 la prezentul Regulament)
- 15) Conducătorii instituțiilor medico-sanitare (inclusiv secțiile departamentale) care vor presta servicii medicale pacienților în condiții de staționar pentru cuparea reacțiilor adverse survenite în timpul sau pe parcursul administrării medicamentelor noi, vor asigura dotarea acestora cu defibrilatoare cardiace;
- 16) Conducătorii instituțiilor medico-sanitare (inclusiv departamentale) vor asigura efectuarea fără plată a electrocardiogramei, dar și a altor examene paraclinice (conform PNC pentru

tuberculoză), pacienților cu tuberculoză care urmează tratament cu regimuri care includ medicamente noi

IV Sistemul de farmacovigilență

- 17) Colectarea, monitorizarea și analiza informației privind evenimentele și reacțiile adverse apărute în timpul tratamentului cu medicamentele noi va fi realizată de către specialiștii din cadrul IFP, conform metodei active a sistemului de farmacovigilență, în baza chestionarului de monitorizare a pacienților cu MDR TB în conformitate cu prevederile PCN;
- 18) Responsabil de recepționarea, înregistrarea și evaluarea informației privind evenimentele și reacțiile adverse apărute în timpul tratamentului cu medicamente noi este Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (prin intermediul Secției Farmacovigilență și Utilizarea Rațională a Medicamentelor);
- 19) Informația privind evenimentele și reacțiile adverse apărute în timpul tratamentului cu medicamente noi vor fi colectate, inclusiv și prin intermediul anexei H „Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase” a formularelor nr. 089-1/e și 090, aprobată prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 963 din 26.09.2014, cu includerea acestora în Sistemul informațional de monitorizare și evaluare a tuberculozei (SIME TB);

V Sistemul de monitorizare, evaluare și raportare

- 20) Colectarea datelor privind înrolarea, monitorizarea, dar și supravegherea tratamentului pacienților care vor urma tratament cu medicamente noi se va efectua prin intermediul formularelor nr. 089-1/e și 090 cu anexe, aprobată prin Ordinul MS nr.963 din 26.09.2014 cu includerea acestora în SIME TB de către instituțiile (secțiile) medicale;
- 21) IFP, prin intermediul Secției de monitorizare și evaluare, de comun cu Centrul Național de Management în Sănătate vor asigura corectitudinea și validarea datelor incluse în SIME TB, dar și generarea setului de indicatori de monitorizare și evaluare (Anexa nr. 3 la Regulament)

VI Dispoziții finale

- 22) Rezultatele implementării medicamentelor noi în tratamentul tuberculozei vor fi discutate la ședințele Consiliului Științific din cadrul IFP, Grupurilor tehnice de lucru ale Consiliului național de coordonare a programelor naționale de profilaxie și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală și de control al tuberculozei și prezentate Ministerului Sănătății pentru informare.

Organizarea tratamentului tuberculozei rezistente cu medicamente noi

I Selectarea și înrolarea pacienților cu M/XDR TB în tratament cu medicamente antituberculoase noi

- 1) Selectarea și înrolarea pacienților cu M/XDR TB în tratament cu medicamente antituberculoase noi se va efectua de către CNM care activează în cadrul IFP;
- 2) Selectarea și înrolarea pacienților în tratament cu medicamente antituberculoase noi se va efectua în conformitate cu criteriile de eligibilitate, contraindicațiile absolute și relative pentru tratamentul cu medicamentele antituberculoase noi, dar și în dependență de rezultatele testelor de sensibilitate a *Mycobacteriilor* la medicamentele antituberculoase (TSM);
- 3) Criterii de eligibilitate:
 - a) Caz MDR TB cu rezistență sau intoleranță la *Fluorchinolone*, dar fără rezistență la medicamentele antituberculoase injectabile de linia a două *Kanamicinum*, *Amikacinum*, *Capreomicinum*;
 - b) Caz MDR TB cu rezistență sau intoleranță la toate medicamentele antituberculoase injectabile de linia a două *Kanamicinum*, *Amikacinum*, *Capreomicinum*, dar fără rezistență la *Fluorchinolone*;
 - c) Caz MDR TB cu rezistență la două sau mai mult de patru medicamente antituberculoase din grupul IV (*Ethionamide/Prothionamide*, *Cycloserine/Terizidone*, *PAS*)
 - d) Caz cu XDR TB;
- 4) Criterii de excludere:
 - a) Reacții alergice severe la *Bedaquiline* în antecedente
 - b) Decizia Comitetului de management privind finalizarea tratamentului antituberculos
- 5) Contraindicații absolute:
 - a) refuzul pacientului de a contrasemna consimțământul informat,
 - b) risc crescut de complicații cardiace, interval QT mai mare de 500 ms, istorie de torsada vîrfurilor sau aritmii ventriculare cardiace sau boala coronariană severă;
- 6) Contraindicații relative (se vor lua în considerație în cazurile individualizate atunci cînd un regim de tratament eficient nu poate fi altfel întocmit din motive de rezistență sau tolerabilitate și nu este posibilă o altă schemă efectivă de tratament):
 - a) copii pînă la 18 ani, adulți ≥ 65 de ani,
 - b) tuberculoza cu localizare extra-pulmonară
 - c) sarcină, în perioada alăptării,
 - d) insuficiență hepatică, insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal ce necesită hemodializă sau dializă peritoneală,

- e) persoanele cu HIV/SIDA (în combinație cu unele medicamente antiretrovirale, cum ar fi *Tenofovir*, *Efavirenz*, *Lopinavir/Ritonavir*,);
 - f) pacienți care administrează concomitent și alte medicamente cu risc de prelungire a intervalului QT,
 - g) pacienți cu dereglați ale balanței electrolitice și al nivelului de Kaliu, iar în caz de indicare a *Delamanid* - hipoalbuminemie sub 2,8 g/dL;
- 7) La înrolarea pacienților în tratament cu medicamente antituberculoase noi, în cazul contraindicațiilor relative, se va indica consultul medicului specialist de profil, în scopul ajustării schemelor aferente tratamentului antituberculos (inclusiv pentru tratamentul antiretroviral în cazul HIV/SIDA) și documentarea acestuia;
- 8) La înrolare în tratamentul cu regimurile care conțin medicamente antituberculoase noi, pacientul va contrasemna *Consimțământul informat* (Anexa nr. 4 la prezentul Regulament)

II Scheme și regimuri de tratament:

- 9) Formarea schemelor și regimurilor de tratament cu medicamentele noi *Bedaquiline* și *Delamanid* se va efectua în conformitate cu prevederile PCN pentru tuberculoză, rezultatele TSM și principiile generale de formare a schemelor:
- a) se vor utiliza cel puțin patru medicamente antituberculoase cu eficiență cunoscută
 - b) nu se vor utiliza medicamente cu posibilă rezistență încrucișată;
 - c) medicamentele din Grupele I-V vor fi incluse în tratament în ordine ierarhică în baza gradului de eficiență;
 - d) în caz, că conform TSM, toate medicamentele din Grupul IV sunt sensibile, în schema de tratament nu se vor indica alte medicamente din Grupul V decât *Bedaquiline sau Delamanid*
 - e) în caz de rezistență la unul din medicamentele Grupului IV, în schema de tratament se va mai adăuga un medicament din Grupul V, în afară de *Bedaquiline sau Delamanid*
 - f) în caz de rezistență la două medicamente din Grupului IV, în schema de tratament se vor mai adăuga două medicamente din Grupul V, în afară de *Bedaquiline sau Delamanid*
 - g) în caz de rezistență la toate medicamentele Grupului IV, în schema de tratament se vor adăuga încă trei medicamente din Grupul V, în afară de *Bedaquiline sau Delamanid*
 - h) în caz că TSM nu este disponibil „in vitro” (de ex. la copii), tratamentul cu *Bedaquiline sau Delamanid* poate fi început în asociere cu cel puțin patru medicamente pentru care probabilitatea este mare ca să fie sensibilă tulpina izolată de la pacient.
- 10) *Bedaquiline sau Delamanid* se utilizează numai în scheme formate din cinci medicamente antituberculoase considerate efective;
- 11) După finalizarea perioadei de administrare a *Bedaquiline sau Delamanid*, se va continua tratamentul cu celelalte medicamente antituberculoase.
- 12) Durata de tratament cu medicamente noi va fi de cel puțin 24 săptămâni. Majorarea duratei de tratament cu *Bedaquiline sau Delamanid* mai mult de 24 săptămâni se va efectua în cazuri exceptionale de la caz la caz, la decizia CNM;

13) În contextul implementării regimurilor de tratament cu medicamente antituberculoase noi, pot fi aplicate regimuri de tratament de scurtă durată (9-12 luni), în conformitate cu recomandările ghidurilor internaționale, la pacienții cu MDR TB, caz nou, fără rezistență la medicamentele de linia a doua și fără patologii asociate.

14) Nu se recomandă:

- a) utilizarea *Bedaquiline* și *Delamanid* concomitent în aceeași schemă de tratament (până la dovezile confirmative ale OMS)
- b) includerea numai a unui medicament *Bedaquiline* sau *Delamanid* în scheme neefective de tratament

III Serviciul de laborator

15) Examinările microbiologice se vor efectua în conformitate cu prevederile PCN pentru tuberculoză, inclusiv:

- a) în toate cazurile cu rezultatul Xpert pozitiv, RIF rezistent se va indica metoda MGIT cu TSM la linia I și linia II MTBDRsl (metoda molecular genetică cu TSM la linia II) care va cuprinde următorul set de medicamente antituberculoase:
 - i) TSM la linia I: HRES Z
 - ii) TSM linia II MTBDRsl: Cm, Am, Lfx, Mfx (Ofx), Cs, PAS, Eto/Pto, Lzd

16) La completarea formularului TB06 „Examene microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei” se va indica inscripția „Bdq” sau „Dlm” și codul de înrolare în tratament al pacientului (ofert de către CNM la inițierea tratamentului);

17) Toate mostrele de spută colectate de la pacienți vor fi supuse metodei de congelare.

Supravegherea, monitorizarea tratamentului

18) Administrarea și monitorizarea tratamentului cu regimurile care conțin medicamente noi în scheme de tratament se vor efectua în conformitate cu prevederile PCN pentru tuberculoză, respectându-se principiile monitorizării microbiologice, clinice, paraclinice etc;

19) Tratamentul se va administra sub directă observare (DOT), atât în condiții de staționar, cât și în condiții de ambulator;

20) Examenul ECG se va efectua înainte de înrolare în tratamentul cu medicamentele noi, precum și cel puțin la 2, 4, 8, 12, 24 săptămâni de tratament sau mai frecvent după indicații medicale până la finalizarea administrării tratamentului antituberculos după caz, dar în unele cazuri și în perioada de supraveghere după finalizarea tratamentului.

21) Medicii ftiziopneumologi din teritorii, responsabili de evidența pacienților cu tuberculoză vor prezenta dosarul pacientului care urmează tratament pentru tuberculoza multidrogrezistentă, inclusiv cu regimurile care conțin medicamente noi în scheme de tratament o dată la 3 luni pentru examinare Comitetelor de management (Anexa nr. 2 la prezentul Regulament).

Comitete de management pentru tuberculoza rezistentă

I Organizarea și funcționarea

- 1) Vor fi create și activa 4 Comitete de management pentru tuberculoza rezistentă: unul – național (CNM) și trei regionale (CRM) cu urmoarea distribuție teritorială:
 - a) CRM Bălți: mun. Bălți, raioanele Briceni, Dondușeni, Drochia, Edineț, Făleşti, Florești, Glodeni, Ocnița, Rîșcani, Sîngerei, Soroca, Telenești, instituțiile penitenciare amplasate din aceste teritorii.
 - b) CRM Chișinău: mun. Chișinău (instituțiile medico-sanitare publice și private interesante din municipiu)
 - c) CRM Bender: Bender, Tiraspol, Slobozia, Dubăsari (reg. transnistreană), Camenca, Dnestrovsk, Grigoriopol, Rîbnița, sistemul penitenciar reg. transnistreană.
- 2) Comitetele de management pentru tuberculoza rezistentă vor fi formate în directă corespondere cu recomandările Comitetului de Linie verde ;
 - a) minim 3 membri și 1 secretar;
 - b) membri pot fi persoanele instruite în domeniul managementului cazului și a medicamentelor noi în cadrul misiunilor Comitetului de Linie verde
- 3) Comitetele de management pentru tuberculoza rezistentă vor prezenta timp de zece zile de la data ședinței procesele verbale privind desfășurarea ședințelor (inclusiv versiunea electronică) către IFP (secția de monitorizare și evaluare).

II Responsabilități

- 1) Comitetul național de management pentru tuberculoza rezistentă
 - a) Va examina dosarele pacienților cu TB M/XDR și va lua decizia privind înrolarea în regimurile de tratament cu medicamentele antituberculoase noi
 - b) Va examina dosarele pacienților cu TB RR/MDR și va lua decizia privind înrolarea acestora în regimurile scurte de tratament
 - c) Va forma scheme și regimuri care conțin medicamente noi pentru pacienții cu TB M/XDR și pentru cei cu TB RR/MDR eligibili pentru regimurile scurte de tratament
 - d) Va examina și monitoriza o dată la trei luni dosarele pacienților care urmează tratament cu medicamente noi cu excepția pacienților din regiunile arondate la CRM;
 - e) Va evalua rezultatele de tratament pentru pacienții care au urmat tratament cu medicamente noi în baza dosarelor prezentate de către medicul fitiopneumolog curant;
 - f) Va avea în responsabilități și activități de CRM pentru regiunile nearondate celor trei comitete regionale (Anenii Noi, Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Călărași,

Căușeni, Cimișlia, Criuleni, Dubăsari/Cocieri, Hincești, Ialoveni, Leova, Nisporeni, Orhei, Rezina, Strășeni, Soldănești, Ștefan-Vodă, Taraclia, Ungheni, Comrat, Ceadîr-Lunga, Vulcănești, instituțiile departamentale (inclusiv sistemul penitenciar de pe malul drept al râului Nistru), staționarele de fizioterapie).

- g) Vor asigura raportarea către IFP (secția de monitorizare și evaluare) și includerea în termeni oportuni a deciziilor CNM în aplicația SIME TB, modulul Comitet de management.
- 2) Comitetul regional de management pentru tuberculoza rezistentă:
- a) Va examina toate dosarele pacienților cu TB RR/MDR și rezistență extinsă, din teritoriile arondate, și va efectua selecția acestora pentru prezentarea la CNM
 - b) Va forma scheme de tratament pentru pacienții cu TB RR/MDR eligibili pentru regimurile I și II de tratament
 - c) Va examina și monitoriza o dată la trei luni toate dosarele pacienților care urmează regimuri de tratament pentru RR/MDR și rezistență extinsă, inclusiv cu medicamente noi și cu regimuri scurte de tratament. În cazul situațiilor neclare în evaluările intermediare, dosarele acestora vor fi prezentate la CNM pentru aprecierea tacticii de tratament;
 - d) Va asigura completitudinea pregătirii dosarelor pacienților care au urmat regimuri de tratament pentru RR/MDR și rezistență extinsă întru prezentarea la CNM pentru evaluarea finală a tratamentului;
 - e) Vor asigura includerea datelor în termeni oportuni și completitudinea acestora în aplicația SIME TB, inclusiv modulul Comitet de management.

III Flux informațional

- 3) Pentru procesarea informației privind activitatea înrolării, monitorizării și evaluării tratamentului pacienților cu TB MDR se va utiliza aplicația SIME TB, modulul Comitet de management

Indicatori de monitorizare și evaluare privind medicamentele noi

	Denumire*	Responsabil colectare	Parteneri implicați	Periodicitatea colectării
1)	Ponderea pacienților cu MDR TB incluși în regimuri de tratament cu medicamente noi din cei eligibili	IFP CNMS	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual
2)	Ponderea pacienților cu RR/MDR TB incluși în regimuri de tratament cu regimuri scurte din cei eligibili	IFP CNMS	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual
3)	Perioada de conversie a sputei printre pacienților cu RR/MDR TB incluși în regimuri de tratament cu medicamente noi și regimuri scurte de tratament	IFP CNMS	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual
4)	Rata pacienților MDR TB la care au survenit reacții adverse în timpul tratamentului cu medicamente noi (total și dezagregat per tipuri de reacții adverse)	IFP CNMS AMDM	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual
5)	Rata de succes printre pacienți cu RR/MDR TB incluși în regimuri de tratament cu medicamente noi și printre cei cu regimuri scurte de tratament	IFP CNMS	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual
6)	Rata pierdușilor din supraveghere printre pacienții cu RR/MDR TB incluși în regimuri de tratament cu medicamente noi și printre cei cu regimuri scurte de tratament	IFP CNMS	IMSP DIP al MJ IP UCIMP DS	Trimestrial Anual

* Dezagregare: național, teritorial, mediu de reședință, sex, vîrstă.

Consumămintul informat
Ghid de medicație pentru pacienții care administrează *Bedaquiline/Delamanid*

Citiți acest **Ghid de medicație** înainte de a începe să luați *Bedaquiline sau Delamanid* precum și de fiecare dată înainte de vizita lunară. Aceste date nu au scopul de a raporta personalului medical despre tratamentul medical pe care-l urmați sau orice alte stări patologice de care suferiți.

CE AR TREBUI SĂ ȘTIU DESPRE BEDAQUILINE/ DELAMANID?

- *Bedaquiline/Delamanid* este un medicament utilizat în tratamentul tuberculozei pulmonare multidrogrezistente (MDR-TB) la persoanele cu opțiuni limitate de tratament. Tuberculoza multidrogrezistentă este o maladie gravă care se poate solda cu deces și pentru care există puține metode de tratament. Mai multe persoane care au administrat *Bedaquiline/Delamanid* s-au tratat de tuberculoză în comparație cu persoanele care nu au administrat aceste medicamente (dar au avut recomandări).
- Este important să duceți la bun sfîrșit întregul curs de tratament cu *Bedaquiline/Delamanid* și celelalte medicamente antituberculoase, iar dozele să fie luate cu regularitate (în fiecare zi sub observația personalului medical). În caz contrar, tratamentul se va dovedi a fi ineficient, iar probabilitatea ca maladia să nu fie tratabilă cu *Bedaquiline/Delamanid* sau alte medicamente - va crește.

Nu se cunoaște dacă *Bedaquiline/Delamanid* prezintă siguranță în anumite cazuri, de aceea aceste medicamente trebuie administrate cu prudență:

- Copiilor sub 18 ani.
- Femeilor însărcinate, în perioada de alăptare.
- În cazul formelor de tuberculoză extra-pulmonară
- Pacienților cu tulburări cardiace, renale, hepatice sau de alt gen.

Înainte de a lua *Bedaquiline/Delamanid*, anunțați medicul în cazul în care:

- Ați avut un ritm cardiac anormal sau alte probleme de sănătate.
- Cineva din familia Dvs. suferă sau a suferit de Sindromul QT prelungit congenital.
- Aveți afecțiuni hepatice sau renale sau orice alte patologii medicale, inclusiv infecția HIV.
- Sunteți însărcinată sau planificați o sarcină. Nu se cunoaște dacă *Bedaquiline/Delamanid* va dăuna fătului.
- Alăptați sau planificați să alăptați. Nu se cunoaște dacă *Bedaquiline/Delamanid* trece în laptele matern.
- Administrați la moment alte medicamente cu sau fără prescriere medicală, inclusiv vitamine și/sau suplimente din plante.

Cum ar trebui să de administrat *Bedaquiline/Delamanid*?

- În tratamentul tuberculozei, *Bedaquiline/Delamanid* trebuie să fie mereu administrat împreună cu alte medicamente. Medicul Dvs. va prescrie schema de tratament (și care alte medicamente antituberculoase trebuie să le luați împreună cu *Bedaquiline/Delamanid*).
- Administrați *Bedaquiline/Delamanid* în timpul unei mese usoare (să nu fie bogată în grăsimi).
- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă.
- Administrați *Bedaquiline/Delamanid* timp de 24 de săptămâni (6 luni) sau mai mult (în

dependență de prescripțiile medicale).

- **Săptămîna 1 și 2:** Luați 400 mg (4 comprimate) pe zi, 7 zile pe săptămînă.
- **Săptămîna 3 - 24:** Luați 200 mg (2 comprimate) pe zi, de 3 ori pe săptămînă.

(De exemplu, puteți lua *Bedaquiline/Delamanid* în zilele de luni, miercuri și vineri a fiecărei săptămîni.

- Va trebui să luați alte medicamente contra TB pentru o perioadă mai mare de 24 de săptămîni și cel puțin timp de 20 luni în total (preparatul injectabil este, de obicei, administrat pentru o perioadă de pînă la 8 luni).
- Se va efectua un tratament direct observat (DOT), ceea ce înseamnă că un prestator de servicii medicale vă va supraveghea în perioada tratamentului (va fi atent dacă vă luați medicamentele și vă va oferi sprijin în această perioadă).
- Administrați dozele de *Bedaquiline/Delamanid* în mod regulat. Dacă nu reușiti să luați medicamentul în mod regulat sau dacă nu încheiați cursul cu *Bedaquiline/Delamanid* timp de 24 de săptămîni s-ar putea ca tratamentul să nu aibă efectul dorit, iar tuberculoza de care suferiți să fie mai greu de tratat.
- Dacă dintr-un anumit motiv nu administrați o doză, informați imediat persoanele responsabile de tratamentul Dvs., care vă vor spune cum să procedați în continuare.

Lucruri de evitat în timpul administrării *Bedaquiline/Delamanid*

- În perioada administrării *Bedaquiline/Delamanid* nu este indicat să consumați alcool.

Care sunt posibilele efecte secundare provocate de *Bedaquiline/Delamanid*?

- Modificări serioase ale ritmului cardiac. Anunțați imediat medicul dacă simțiți unele modificări ale bătailor inimii (bătăi rapide sau neregulate ale inimii) sau dacă pierdeți conștiința. Inima vă va fi monitorizată periodic, cu ajutorul unui dispozitiv care verifică modificările ritmului inimii.
- Tulburări hepatice (hepatotoxicitatea). Toxicitatea hepatică se poate manifesta în diferite moduri. Anunțați medicul despre simptome cum ar fi starea de greață și vomă, dureri de stomac, febră, slăbiciune, prurit, obosale atipică, pierderea apetitului, tranzit intestinal lent, urina închisă la culoare, îngălbirea pielii și albului ochilor.
- Alte efecte secundare ale *Bedaquiline/Delamanid* sunt greață, durerile articulare, durerile de cap, valorile anormale ale analizelor de laborator asociate cu vătămarea pancreasului, spută cu sînge, durere în piept, pierderea apetitului, și/sau iritație.

Este posibil ca *Bedaquiline/Delamanid* să provoace și unele tulburări de origine necunoscută, de aceea veți fi monitorizat îndeaproape în cazul apariției oricărora efecte secundare sau tulburări. Se vor administra alte medicamente pentru a diminua simptomele efectelor secundare. Întotdeauna anunțați personalul medical despre orice efecte secundare sau tulburări care apar. Uneori, din cauza apariției efectelor secundare, administrarea *Bedaquiline/Delamanid* sau a altor medicamente ar trebui încetată de catre medic.

La ce teste de monitorizare este nevoie să fiu supus pe parcursul administrării *Bedaquiline/Delamanid*?

- Veți avea nevoie de aceleași teste de monitorizare de care au nevoie toți pacienții care se tratează de MDR TB. Pe lîngă aceasta, va fi necesară o monitorizare cardiacă și analize de sînge suplimentare pentru ficat și electrolitii.
- Coordonăți împreună cu medicul programul testelor de monitorizare și vizitele regulate la medic.

Informație generală despre risurile versus beneficiile administrării *Bedaquiline/Delamanid*

- **RISCURI:** Este posibil să fiți supusi unui risc mai mare la dezvoltarea efectelor secundare din cauza medicamentului. Este posibil ca un efect secundar mai grav să provoace deces.

- BENEFICII: Există o probabilitate mai mare să vă tratați de tuberculoză dacă dacă nu ați lăsat medicamentul. De asemenea, s-ar putea să vă vindecați mult mai rapid decât dacă ați urmat tratamentul standard pentru tuberculoza rezistentă. În același timp, este mai puțin probabil ca medicamentele pe care le luați să dezvolte rezistență dacă luați *Bedaquiline/Delamanid*.

Confidențialitatea și distribuirea informației

- Având în vedere că *Bedaquiline/Delamanid* sunt medicamente noi în privința căruia nu se deține suficientă informație, se colectează date despre starea sănătății de la pacienții cărora le este administrat acest preparat.
- Informația pe care o obținem va fi confidențială și nimănui în afară de personalul medical nu va avea acces la aceasta.
- Orice informație colectată cu scopul de a ne ajuta să administrăm medicamentul în mod mai eficient la pacienți, nu va fi relaționată cu numele acestora (se va păstra anonimatul) înainte de a începe evaluarea setului de analize.

Costuri

- Dacă vi se recomandă și vă decideți să luați *Bedaquiline/Delamanid* acesta va se va oferi gratis.

Dreptul de a refuza tratamentul sau de a se retrage în timpul tratamentului

- Nu este neapărat necesar să luați *Bedaquiline/Delamanid* dacă nu doriți acest lucru. Decizia dumneavoastră de a nu lua aceste preparate nu va influența calitatea îngrijirilor medicale care vi se vor acorda în mod normal.
- Dacă nu sunteți de acord să continuați să luați *Bedaquiline/Delamanid*, de asemenea ați putea oricând înceta de a le administra, asumîndu-vă riscurile.

Semnătura pacientului / tutorelui legal

Data _____

Numele complet al pacientului

Persoana de contact

Dacă aveți întrebări, puteți lăsa legătura cu una din următoarele persoane:

Nume _____, Funcție _____, Telefon _____.

Nume _____, Funcție _____, Telefon _____.

Nume _____, Funcție _____, Telefon _____.

Numele medicului responsabil: _____

Denumirea clinicii/spitalului/instituției: _____

Информированное согласие:
Руководство по лечению для пациента, принимающего таблетки
Bedaquiline/Delamanid

Ознакомьтесь с настоящим Руководством по лечению перед тем, как начать принимать *Bedaquiline* или *Delamanid*, а также каждый раз перед ежемесячным посещением. Эти данные не предназначены для информирования вашего поставщика медицинских услуг о лекарственных препаратах, которые Вы принимаете, или о любых других заболеваниях, которыми Вы страдаете.

ЧТО МНЕ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ О BEDAQUILINE/ DELAMANID?

- *Bedaquiline/Delamanid* это лекарственный препарат, используемый для лечения туберкулёза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у лиц с ограниченными возможностями лечения. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью представляет собой тяжёлое заболевание, которое может привести к смертельному исходу, и для которого существует мало методов лечения. У множества лиц, которые получили лечение *Bedaquiline/Delamanid*, произошло излечение от туберкулеза, в сравнении с теми, кто не принимал *Bedaquiline/Delamanid* (несмотря на имевшиеся показания к приему).
- Важно полностью завершить весь курс лечения *Bedaquiline/Delamanid* вместе с другими противотуберкулезными лекарственными препаратами, а дозы лекарств следует принимать регулярно (ежедневно под наблюдением медицинского персонала). В противном случае, лечение будет неэффективным, а также увеличится вероятность того, что болезнь не удастся вылечить бедаквилином или другими лекарственными препаратами.

Необходимо соблюдать осторожность при применении Бедаквилина/Деламанида, поскольку не установлено, является ли его прием полностью безопасным для:

- Детей до 18 лет.
- Беременных женщин.
- Форм ТБ без устойчивости к лекарственным препаратам, или внелегочных форм ТБ.
- Пациентов с заболеваниями сердца, почек, печени или прочих.

Перед началом приёма *Bedaquiline/Delamanid* проинформируйте лечащего врача в случае, если:

- У вас были нарушения ритма сердца или другие заболевания.
- Кто-то из вашей семьи страдал или страдает синдромом врождённого удлинённого QT.
- У вас есть заболевания печени или почек, или какие-либо иные заболевания, включая ВИЧ-инфекцию.
- Вы беременны или планируете беременность. Неизвестно, насколько опасно лечение бедаквилином для плода.
- Вы кормите грудью или планируете грудное вскармливание. Неизвестно, проникает ли бедаквилин в грудное молоко. Вы должны принять решение совместно с Вашим лечащим врачом, будете ли Вы принимать бедаквилин или кормить грудью.
- Принимаете какие-либо лекарственные препараты по назначению врача или без него, включая витамины и добавки на растительной основе.

Как я должен принимать *Bedaquiline/Delamanid*?

- При лечении туберкулёза *Bedaquiline/Delamanid* всегда следует принимать совместно с другими лекарственными препаратами. Ваш лечащий врач будет решать, какие еще лекарства Вы должны принимать вместе с бедаквилином.
- Принимайте *Bedaquiline/Delamanid* во время приёма лёгкой пищи (она не должна быть богата жирами).
- Проглотите таблетку целиком, запивая водой.
- Принимайте бедаквилин в течение 24 недель (6 месяцев), по назначению врача.
 - Неделя 1 и Неделя 2: Принимайте 400 мг (4 таблетки) 1 раз в день, ежедневно, 7 дней в неделю.
 - Неделя 3 - Неделя 24: Принимайте 200 мг (2 таблетки) в день, 3 раза в неделю. Например, Вы можете принимать *Bedaquiline/Delamanid* в понедельник, среду и пятницу каждой недели.
- Вам нужно будет принимать другие лекарства для лечения ТБ в течение периода времени, более длительного чем 24 недели, и, по крайней мере, в течение 20 месяцев в общей сложности (инъекционный препарат обычно вводят в течение периода до 8 месяцев).
- Лечение будет проводиться под непосредственным наблюдением (DOT), что означает, что поставщик медицинских услуг будет наблюдать Вас в процессе лечения (будет обращать внимание, принимаете ли Вы лекарственные препараты, и будет оказывать Вам поддержку в течение этого периода).
- Регулярно принимайте все дозы *Bedaquiline/Delamanid*. Если вы не сможете принимать лекарства регулярно или не закончите курс лечения *Bedaquiline/Delamanid* в течение 24 недель, лечение может не оказать желаемого эффекта, и туберкулёз, которым Вы болеете, станет хуже поддаваться лечению.
- Если по какой-либо причине вы не приняли одну дозу, немедленно сообщите об этом лицам, отвечающим за Ваше лечение, которые скажут Вам, как поступить в дальнейшем.

Чего избегать во время лечения бедаквилином

- В период приёма бедаквилина не употребляйте алкоголь

Какие побочные эффекты может вызвать *Bedaquiline/Delamanid*?

- Серьёзные нарушения ритма сердца. Незамедлительно сообщите Вашему лечащему врачу, если Вы почувствовали какие-либо изменения в работе сердца (учащённые или нерегулярные сердцебиения), или если Вы теряете сознание. Периодически работу сердца будут контролировать с помощью устройства, которое проверяет изменения ритма сердца.
- Нарушения работы печени (гепатотоксичность). Гепатотоксичность может проявляться по-разному. Сообщите своему врачу о таких симптомах, как тошнота и рвота, боли в животе, лихорадка, слабость, зуд, необычная усталость, потеря аппетита, замедленное опорожнение кишечника, темный цвет мочи, пожелтение кожи и белков глаз.
- Другими побочными эффектами *Bedaquiline/Delamanid* являются тошнота, боли в суставах, головная боль, отклонения от нормы в результатах лабораторных тестов, связанные с повреждением поджелудочной железы, кровохарканье, боль в груди, потеря аппетита, и / или раздражение.

Возможно, что *Bedaquiline/Delamanid* вызывает и какие-либо неизвестные нарушения, поэтому в случае появления каких-либо побочных эффектов или нарушений Вы будете находиться по постоянным наблюдением. Вам будут назначаться другие лекарства для того, чтобы уменьшить симптомы побочных эффектов. Всегда сообщайте своему лечащему врачу о любых появившихся побочных эффектах или нарушениях. Иногда по причине появления

побочных эффектов приём *Bedaquiline/Delamanid* или других лекарственных препаратов необходимо прекратить.

Какие анализы мне нужно проходить во время лечения *Bedaquiline/Delamanid*?

- Вам нужно будет проходить те же анализы для наблюдения за лечением, что и всем пациентам, которые получают лечение от МЛУ-ТБ. Помимо этого, необходимо наблюдать за работой сердца и сдавать дополнительные анализы крови для исследования работы печени и электролитов.
- Согласуйте с вашим лечащим врачом программу исследований для наблюдения и график регулярных посещений врача.

Общие сведения о соотношении рисков и преимуществ лекарства *Bedaquiline/Delamanid*

- **РИСКИ:** Возможно, что вы подвергаетесь более высокому риску, чем появление некоторых побочных эффектов в результате приема препарата. Существует вероятность, что более тяжелый побочный эффект может стать причиной смерти.
- **ПРЕИМУЩЕСТВА:** Есть большая вероятность излечиться от туберкулеза, чем без приема этого лекарственного препарата. Кроме того, Вы можете излечиться намного быстрее, чем если бы Вы принимали стандартное лечение от резистентных форм ТБ. В то же время, меньше вероятность развития устойчивости к лекарственным препаратам, которые Вы принимаете, если Вы получаете *Bedaquiline/Delamanid*.

Конфиденциальность и распространение информации

- Принимая во внимание, что *Bedaquiline/Delamanid* является новым лекарственным препаратом, в отношении которого мы еще не владеем всей информацией, мы собираем данные от пациентов, которые принимают этот препарат.
- Информация, которую мы получаем, будет конфиденциальной, и никто, за исключением медицинского персонала, не получит к ней доступ.
- Любая информация, собранная с целью помочь нам наиболее эффективно назначать пациентам этот лекарственный препарат, не будет связана с фамилией пациента, (будет соблюдаться анонимность) перед началом сбора анализов.

Стоимость

- Если Вы согласились и решили принимать *Bedaquiline/Delamanid*, он будет предоставляться бесплатно

Право отказаться от лечения или отозвать свою кандидатуру в ходе лечения

- Вам не обязательно принимать *Bedaquiline/Delamanid*, если Вы не хотите этого делать, а отказ принимать этот лекарственный препарат как часть программы лечения ни в коей мере не окажет влияния на Ваше лечение в этой клинике.
- Если Вы не согласны продолжать принимать *Bedaquiline/Delamanid*, Вы всегда можете прекратить их принимать, а также прервать их применение в любой момент, взяв на себя ответственность за все связанные с этим риски.

Подпись пациента / законного представителя

Data _____

Полное имя и фамилия пациента

Контактное лицо

Если у Вас есть вопросы, Вы можете связаться с одним из следующих лиц:

Имя _____ **Должность** _____.

Телефон _____.

Имя _____	Должность _____	Телефон _____
Имя _____	Должность _____	Телефон _____
Фамилия ответственного врача: _____		
Наименование _____	клиники/больницы/учреждения: _____	