

Acte a căror acțiune de modificare este inclusă în forma actualizată

Tip	Număr	Data Emiterii	Data Aplicării	Aprobată / Respinsă
Ordin	447	29.05.2023	31.05.2023	
Ordin	447	30.05.2023	31.05.2023	
Ordin	447	29.05.2023	31.05.2023	
Ordin	447	30.05.2023	31.05.2023	
Ordin	1837	29.05.2023	31.05.2023	
Ordin	1837	30.05.2023	31.05.2023	
Ordin	1837	29.05.2023	31.05.2023	
Ordin	1837	30.05.2023	31.05.2023	
Ordin	157	10.03.2023	16.03.2023	
Ordin	157	13.03.2023	16.03.2023	
Ordin	157	10.03.2023	16.03.2023	
Ordin	157	13.03.2023	16.03.2023	
Ordin	689	10.03.2023	16.03.2023	
Ordin	689	13.03.2023	16.03.2023	
Ordin	689	10.03.2023	16.03.2023	
Ordin	689	13.03.2023	16.03.2023	
Ordin	1004	12.12.2022	20.12.2022	
Ordin	1004	13.12.2022	20.12.2022	
Ordin	1004	12.12.2022	20.12.2022	
Ordin	1004	13.12.2022	20.12.2022	
Ordin	3723	12.12.2022	20.12.2022	
Ordin	3723	13.12.2022	20.12.2022	
Ordin	3723	12.12.2022	20.12.2022	
Ordin	3723	13.12.2022	20.12.2022	
Ordin	909	28.10.2022	04.11.2022	
Ordin	909	31.10.2022	04.11.2022	
Ordin	909	28.10.2022	04.11.2022	
Ordin	909	31.10.2022	04.11.2022	
Ordin	3322	28.10.2022	04.11.2022	
Ordin	3322	31.10.2022	04.11.2022	
Ordin	3322	28.10.2022	04.11.2022	
Ordin	3322	31.10.2022	04.11.2022	
Ordin	517	03.08.2022	09.08.2022	
Ordin	517	04.08.2022	09.08.2022	
Ordin	517	03.08.2022	09.08.2022	
Ordin	517	04.08.2022	09.08.2022	
Ordin	2349	03.08.2022	09.08.2022	
Ordin	2349	04.08.2022	09.08.2022	
Ordin	2349	03.08.2022	09.08.2022	
Ordin	2349	04.08.2022	09.08.2022	
Ordin	442	29.06.2022	04.07.2022	
Ordin	442	30.06.2022	04.07.2022	
Ordin	442	29.06.2022	04.07.2022	
Ordin	442	30.06.2022	04.07.2022	
Ordin	1724	29.06.2022	04.07.2022	
Ordin	1724	30.06.2022	04.07.2022	
Ordin	1724	29.06.2022	04.07.2022	
Ordin	1724	30.06.2022	04.07.2022	

Ordin	347	27.05.2022	02.06.2022	
Ordin	347	31.05.2022	02.06.2022	
Ordin	347	27.05.2022	02.06.2022	
Ordin	347	31.05.2022	02.06.2022	
Ordin	1462	27.05.2022	02.06.2022	
Ordin	1462	31.05.2022	02.06.2022	
Ordin	1462	27.05.2022	02.06.2022	
Ordin	1462	31.05.2022	02.06.2022	
Ordin	233	19.04.2022	26.04.2022	
Ordin	233	20.04.2022	26.04.2022	
Ordin	233	19.04.2022	26.04.2022	
Ordin	233	20.04.2022	26.04.2022	
Ordin	1206	19.04.2022	26.04.2022	
Ordin	1206	20.04.2022	26.04.2022	
Ordin	1206	19.04.2022	26.04.2022	
Ordin	1206	20.04.2022	26.04.2022	
Ordin	133	07.03.2022	11.03.2022	
Ordin	133	08.03.2022	11.03.2022	
Ordin	133	07.03.2022	11.03.2022	
Ordin	133	08.03.2022	11.03.2022	
Ordin	702	07.03.2022	11.03.2022	
Ordin	702	08.03.2022	11.03.2022	
Ordin	702	07.03.2022	11.03.2022	
Ordin	702	08.03.2022	11.03.2022	
Ordin	64	28.01.2022	01.02.2022	
Ordin	64	31.01.2022	01.02.2022	
Ordin	64	28.01.2022	01.02.2022	
Ordin	64	31.01.2022	01.02.2022	
Ordin	188	28.01.2022	01.02.2022	
Ordin	188	31.01.2022	01.02.2022	
Ordin	188	28.01.2022	01.02.2022	
Ordin	188	31.01.2022	01.02.2022	
Ordin	813	25.08.2021	02.09.2021	
Ordin	813	27.08.2021	02.09.2021	
Ordin	813	25.08.2021	02.09.2021	
Ordin	813	27.08.2021	02.09.2021	
Ordin	1667	25.08.2021	02.09.2021	
Ordin	1667	27.08.2021	02.09.2021	
Ordin	1667	25.08.2021	02.09.2021	
Ordin	1667	27.08.2021	02.09.2021	
Ordin	647	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	647	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	647	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	647	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	1098	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	1098	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	1098	30.06.2021	14.07.2021	
Ordin	1098	30.06.2021	14.07.2021	

ORDIN*)

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora

***) Notă:**

Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în:

O. Nr. 1.837/447/2023 Publicat în M.Of. Nr. 486 bis/31.05.2023

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 531 din 4.05.2021 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 1.417 din 4.05.2021 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

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

Art. 1 - Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale, denumite în continuare *DCI*, și protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008,

republicată, cu modificările și completările ulterioare, denumite în continuare **protocoale terapeutice**, prevăzute în anexele nr. 1 și 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 - Se aprobă normele metodologice privind implementarea protocoalelor terapeutice prevăzute în anexa nr. 3, care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 3 - Protocoalele terapeutice se elaborează și/sau se actualizează de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, conform normelor metodologice prevăzute în anexa nr. 3, se analizează critic și se avizează de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Art. 4 - (1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere și monitorizare a tratamentului cu medicamentele care se acordă asiguraților pe bază de prescripție medicală eliberată de medicii care sunt în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

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

Art. 5 - (1) Inițierea și continuarea tratamentului specific cu medicamentele prevăzute în anexele nr. 1 și 2 de către medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

(2) Prin excepție de la prevederile alin. (1), atât inițierea, cât și continuarea tratamentului cu medicamentele prevăzute în protocoalele terapeutice, incluse în sublista B din Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, acordate persoanelor care se încadrează în Programul pentru compensarea în procent de 90% a prețului de referință al medicamentelor, se realizează exclusiv de către medicul de familie, cu respectarea art. 4 alin. (2).

(3) Pentru inițierea tratamentului specific unei afecțiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista prețurilor de referință aprobată prin ordin al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate există atât produsul biologic de referință, cât și produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă prescrierea unui produs biosimilar, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât și al contribuției personale din prețul medicamentelor.

(4) Pentru continuarea tratamentului specific unei afecțiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista prețurilor de referință aprobată prin ordin al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate există atât produsul original biologic de referință, cât și produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă schimbarea produsului original cu un biosimilar al acestuia, la pacienții cronici, la care tratamentul a fost inițiat cu produsul biologic de referință, care au atins și își mențin obiectivul terapeutic sub tratament, conform criteriilor prevăzute în protocolul terapeutic specific; medicul va prezenta pacientului cea mai bună opțiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât și al contribuției personale din prețul medicamentelor și de comun acord cu pacientul va efectua schimbarea numai după obținerea consimțământului informat al acestuia.

(5) În cazul inițierii tratamentului cu medicamente biosimilare la pacienții nou-diagnosticați, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiași DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific și ale dispozițiilor alin. (3), după caz.

(6) În cazul continuării tratamentului cu medicamente biosimilare, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiași DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific și ale dispozițiilor alin. (4), după caz.

Art. 6 - Prescrierea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

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

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

Art. 7 - Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

Art. 8 - Anexele nr. 1 - 3 fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 9 - Direcțiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, autoritățile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 10 - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 11 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Ioana Mihăilă

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Adrian Gheorghe

Anexa Nr. 1**Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor
comune internaționale**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
1	A001E	ORLISTATUM
2	A002C	PALONOSETRONUM
3	A004C	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM
4	A005E	PARICALCITOLUM
5	A006E	CALCITRIOLUM
6	A008E	IMIGLUCERASUM
7	A010N	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
8	A014E	AGALSIDASUM BETA
9	A015E	INSULINUM LISPRO
10	A016E	INSULINUM ASPART
11	A017E	INSULINUM LISPRO
12	A018E	INSULINUM ASPART
13	A019E	INSULINUM GLULIZINA
14	A020E	PIOGLITAZONUM
15	A021E	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
16	A022E	SITAGLIPTINUM
17	A023E	INSULINUM DETEMIR
18	A024E	INSULINUM GLARGINE
19	A025E	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
20	A029E	INSULINUM LISPRO
21	A030Q	AGLUCOSIDASUM ALFA
22	A04AA55	COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)
23	A10AE06	INSULINUM DEGLUDEC
24	A10AE54	COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)
25	A10BD07	COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)
26	A10BD08	COMBINAȚII (VILDAGLIPTINUM + METFORMINUM)
27	A10BD10	COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg
28	A10BD15	COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)
29	A10BD21	COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg
30	A10BH02	VILDAGLIPTINUM
31	A10BH03	SAXAGLIPTINUM
32	A10BJ01	EXENATIDUM
33	A10BJ02	LIRAGLUTIDUM
34	A10BJ05	DULAGLUTIDUM
35	A10BJ06	SEMAGLUTIDUM
36	A10BK03	EMPAGLIFLOZINUM
37	A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM
38	A10BX10	LIXISENATIDUM
39	A16AB03	AGALSIDASUM ALFA

40	A16AB09	IDURSULFASUM
41	A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA
42	A16AB12	ELOSULFASE ALFA
43	A16AB15	VELMANAZA ALFA
44	A16AB17	CERLIPONASUM ALFA
45	A16AX03	NATRII PHENYL BUTYRATE
46	A16AX06	MIGLUSTATUM
47	A16AX07	PLERIXAFOR
48	A16AX07S	SAPROPTERINUM
49	A16AX10	ELIGLUSTAT
50	A16AX14	MIGALASTATUM
51	B009I	CLOPIDOGRELUM
52	B009N	EPOETINUM BETA
53	B010N	EPOETINUM ALFA
54	B011N	DARBEPOETINUM ALFA
55	B014I	SULODEXIDUM
56	B015D	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
57	B016I	DIOSMINUM
58	B01AC24	TICAGRELOR
59	B01AE07	DABIGATRANUM ETEXILATUM
60	B01AF01	RIVAROXABANUM
61	B01AF02	APIXABANUM
62	B01AX07	CAPLACIZUMABUM
63	B02BX04	ROMIPLOSTINUM
64	B02BX05	ELTROMBOPAG
65	B03XA03	EPOETINUM ZETA
66	B03XA03M	METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA
67	B06AC01	INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ
68	B06AC02	ICATIBANTUM
69	C002I	ALPROSTADILUM
70	C003I	IVABRADINUM
71	C004I	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
72	C008N	IRBESARTANUM
73	C02KX02	TAFAMIDIS
74	C07FX05	COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)
75	C09DX04	SACUBITRILUM/VALSARTANUM
76	C10AX14	ALIROCUMABUM
77	C10BA05	COMBINAȚII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)
78	C10BA06	COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)
79	C10BX13	COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)
80	CI01I	BOSENTANUM
81	D002L	ACITRETINUM
82	D11AH05	DUPILUMABUM
83	G001C	CABERGOLINUM
84	G002N	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
85	G003N	FOLLITROPINUM ALFA

86	G004N	GANIRELIXUM
87	G005N	LEVONORGESTRELUM
88	G006N	LUTROPINA ALFA
89	G007N	TIBOLONUM
90	G008N	FOLLITROPINUM BETA
91	G009N	SOLIFENACINUM SUCCINAT
92	G010N	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
93	H003N	CINACALCET HIDROCLORID
94	H004E	CETRORELIXUM
95	H006E	SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE
96	H011Q	SOMATROPINUM
97	H01AC03	MECASERMINUM
98	H01CB05	PASIREOTIDUM
99	H05AA02	TERIPARATIDUM
100	J001G	IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
101	J002N	RIBAVIRINUM
102	J003N	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
103	J004N	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
104	J005N	LAMIVUDINUM
105	J006N	INTERFERONUM ALFA 2B
106	J007N	INTERFERONUM ALFA 2A
107	J008N	ENTECAVIRUM
108	J009N	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
109	J010D	CASPOFUNGINUM
110	J012B	VORICONAZOLUM
111	J01XB01	COLISTIMETAT DE SODIU
112	J02AC05	ISAVUCONAZOLUM
113	J05AP56	SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM
114	J05AX12	DOLUTEGRAVIRUM
115	J05AX18	LETERMOVIRUM (forma orală)
116	J06BA01	IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ
117	L001C	ACIDUM CLODRONICUM
118	L001G	MITOXANTRONUM
119	L002C	ACIDUM IBANDRONICUM
120	L003C	FULVESTRANTUM
121	L004C	BEVACIZUMABUM
122	L005C	ACIDUM PAMIDRONICUM
123	L006C	ACIDUM ZOLEDRONICUM
124	L008C	IMATINIBUM
125	L012C	BORTEZOMIBUM
126	L014C	RITUXIMABUM (original și biosimilar)
127	L015D	ANAGRELIDUM
128	L016C	INTERFERON ALFA 2B
129	L01AA09	BENDAMUSTINUM
130	L01BB06	CLOFARABINUM
131	L01BB07	NELARABINUM

132	L01BC07	AZACITIDINUMUM
133	L01BC08	DECITABINUM
134	L01BC59	COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)
135	L01CD04	CABAZITAXELUM
136	L01CX01	TRABECTEDINUM
137	L01XC02	RITUXIMABUM
138	L01XC08	PANITUMUMABUM
139	L01XC10	OFATUMUMAB
140	L01XC11	IPILIMUMABUM
141	L01XC11-17	DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB
142	L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN
143	L01XC13	PERTUZUMABUM
144	L01XC14	TRASTUZUMABUM EMTANSINE
145	L01XC15	OBINUTUZUMABUM
146	L01XC16	DINUTUXIMABUM BETA
147	L01XC17	NIVOLUMABUM
148	L01XC18	PEMBROLIZUMABUM
149	L01XC19	BLINATUMOMABUM
150	L01XC21	RAMUCIRUMABUM
151	L01XC24	DARATUMUMABUM
152	L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICIN
153	L01XC28	DURVALUMABUM
154	L01XC31	AVELUMABUM
155	L01XC32	ATEZOLIZUMAB
156	L01XE02	GEFITINIBUM
157	L01XE06	DASATINIBUM
158	L01XE07	LAPATINIBUM
159	L01XE08	NILOTINIBUM
160	L01XE10	EVEROLIMUS (VOTUBIA)
161	L01XE10A	EVEROLIMUS
162	L01XE11	PAZOPANIBUM
163	L01XE12	VANDETANIBUM
164	L01XE13	AFATINIBUM
165	L01XE14	BOSUTINIBUM
166	L01XE15	VEMURAFENIBUM
167	L01XE16	CRIZOTINIBUM
168	L01XE17	AXITINIBUM
169	L01XE18	RUXOLITINIBUM
170	L01XE21	REGORAFENIBUM
171	L01XE23	DABRAFENIBUM
172	L01XE23-25	DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM
173	L01XE24	PONATINIBUM
174	L01XE26	CABOZANTINIBUM
175	L01XE27	IBRUTINIBUM
176	L01XE28	CERITINIBUM
177	L01XE33	PALBOCICLIBUM
178	L01XE35	OSIMERTINIB

179	L01XE36	ALECTINIB
180	L01XE39	MIDOSTAURINUM
181	L01XE42	RIBOCICLIBUM
182	L01XE50	ABEMACICLIBUM
183	L01XX19	IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)
184	L01XX24	PEGASPARGASUM
185	L01XX27	ARSENICUM TRIOXIDUM
186	L01XX42	PANOBINOSTATUM
187	L01XX44	AFLIBERCEPTUM
188	L01XX45	CARFILZOMIBUM
189	L01XX46	OLAPARIBUM
190	L01XX50	IXAZOMIB
191	L01XX52	VENETOCLAX
192	L01XX71	TISAGENLECLEUCEL
193	L020F	BUPROPIONUM
194	L025C	CYPROTERONUM
195	L026C	TRASTUZUMABUM
196	L02BB04	ENZALUTAMIDUM
197	L02BX03	ABIRATERONUM
198	L031C	ERLOTINIBUM
199	L032C	PEGFILGRASTIMUM
200	L033C	TRASTUZUMABUM
201	L037C	CETUXIMABUM
202	L038C	SORAFENIBUM
203	L039C	LEUPRORELINUM
204	L040C	GOSERELINUM
205	L042C	SUNITINIBUM
206	L047C	PEMETREXEDUM
207	L047E	TRIPTORELINUM
208	L048C	FLUDARABINUM
209	L04AA10	SIROLIMUS
210	L04AC11	SILTUXIMABUM
211	L04AX02	TALIDOMIDUM
212	L04AX04	LENALIDOMIDUM
213	L04AX06	POMALIDOMIDUM
214	L04AX08	DARVADSTROCEL
215	L050C	INTERFERONUM ALFA 2A
216	M01AE52	COMBINAȚII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)
217	M05BX04	DENOSUMAB (PROLIA)
218	M05BX05	BUROSUMABUM
219	M09AX03	ATALUREN
220	M09AX07	NUSINERSENUM
221	N001F	MEMANTINUM
222	N0020F	ATOMOXETINUM
223	N0021F	METHYLFENIDATUM
224	N0026G	ROTIGOTINUM
225	N002F	MILNACIPRANUM

226	N003F	OLANZAPINUM
227	N004F	RISPERIDONUM
228	N005F	QUETIAPINUM
229	N006F	AMISULPRIDUM
230	N007F	ARIPIPRAZOLUM
231	N008F	CITALOPRAMUM
232	N009F	ESCITALOPRAMUM
233	N010F	TRAZODONUM
234	N011F	TIANEPTINUM
235	N012F	LAMOTRIGINUM
236	N013F	VENLAFAXINUM
237	N014F	DULOXETINUM
238	N015F	FLUPENTIXOLUM
239	N016F	CLOZAPINUM
240	N017F	SERTINDOLUM
241	N018F	ZIPRASIDONUM
242	N019F	ZUCLOPENTHIXOLUM
243	N020G	DONEPEZILUM
244	N021G	RIVASTIGMINUM
245	N022G	GALANTAMINUM
246	N024G	RILUZOLUM
247	N026F	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
248	N028F	PALIPERIDONUM
249	N032G	PREGABALINUM
250	N03AX17	STIRIPENTOLUM
251	N03AX23	BRIVARACETAMUM
252	N06BX13	IDEBENONUM
253	N07XX12	PATISIRANUM
254	R001E	ERDOSTEINUM
255	R03AC13	FORMOTEROLUM
256	R03AC18	INDACATEROLUM
257	R03AL04	COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)
258	R03AL05	COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)
259	R03AL06	COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)
260	R03BB06	GLICOPIRONIUM
261	R03DX05	OMALIZUMABUM
262	R03DX10	BENRALIZUMABUM
263	R07AX02	IVACAFTORUM
264	S01EE05	TAFLUPROSTUM
265	S01LA05	AFLIBERCEPTUM
266	V001D	DEFEROXAMINUM
267	V002D	DEFERASIROXUM
268	V003D	SEVELAMER
269	V004N	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE
270	A09AA02	PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE)
271	B02BX06	EMICIZUMAB

272	A16AA04	MERCAPTAMINUM
273	N07XX07	FAMPRIDINE
274	B01AF03	EDOXABANUM
275	C10AX13	EVOLOCUMAB
276	L02BB05	APALUTAMIDUM
277	A11DA03	BENFOTIAMINUM
278	A11DBN1	COMBINAȚII
279	B02BD02	RURIOCTOCOG ALFA PEGOL
280	C09BB02	COMBINAȚII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)
281	C09DB05	COMBINAȚII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)
282	D11AH05-A	DUPILUMABUM
283	H05AA03	PARATHYROID HORMONE
284	J06BB16	PALIVIZUMABUM
285	L01XC33	CEMPIIMABUM
286	M09AX01	ACIDUM HIALURONICUM
287	A16AX08	TEDUGLUTIDUM
288	B02AB02	INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANĂ
289	L01EK03	TIVOZANIBUM
290	L01XC37	POLATUZUMAB VEDOTIN
291	L01XE31	NINTEDANIBUM (OFEV)
292	L01XE54	GILTERITINIB
293	L04AA25-SHUa	ECULIZUMABUM
294	L04AA25-HPN	ECULIZUMABUM
295	M03BX04	TOLPERISONUM
296	N04BC07	APOMORFINUM
297	N07XX06	TETRABENAZINUM
298	R07AX30	LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM
299	A05AA04	ACID OBETICHOLICUM
300	A10AE56	COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM
301	A10AD06	COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART
302	A10BD20	COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM
303	A10BD24	COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM
304	A16AX09	GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS
305	A16AX16	GIVOSIRAN
306	B02BX05-AAS	ELTROMBOPAG
307	B03XA06	LUSPATERCEPT
308	B03XA06-SMD	LUSPATERCEPT
309	L01XE44	LORLATINIBUM
310	L01XX63	GLASDEGIB
311	L01XY02	COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)
312	L03AB15	ROPEGINTERFERON ALFA-2B
313	M05BX04	DENOSUMAB (XGEVA)
314	N07XX11	PITOLISANTUM
315	R07AX32	IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM
316	S01LA06	BROLUCIZUMABUM
317	B01AC27	SELEXIPAGUM

318	B06AC05	LANADELUMABUM
319	C03XA01	TOLVAPTAN
320	J02AB02	KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)
321	M09AX10	RISDIPLAMUM
322	R03AL09	BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM
323	R03AL11	FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + BUDESONIDUM
324	B02BD14	SUSOCTOCOG ALFA
325	A16AX18	LUMASIRANUM
326	B01AC21-HTAPCT	TREPROSTINILUM
327	B01AC21-HTAP	TREPROSTINILUM
328	B06AC04	CONESTAT ALFA
329	C07AA05	PROPRANOLOLUM (soluție orală)
330	L01ED04	BRIGATINIBUM
331	L01EJ02	FEDRATINIBUM
332	L01EL02	ACALABRUTINIBUM
333	L01FX02	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN
334	L01FX09	MOGAMULIZUMAB
335	N02CD02	GALCANEZUMABUM
336	L01CD01	PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)
337	L03AX03	VACCIN BCG
338	L04AC07	TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)
339	L04AC08	CANAKINUMABUM
340	M09AX09	ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC
341	L01EE04	SELUMETINIB
342	<i>B02BD02</i>	<i>TUROCTOCOG ALFA PEGOL</i>
343	<i>L01FD04</i>	<i>TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM</i>
344	<i>L01XX41</i>	<i>ERIBULINUM</i>
345	<i>N05AX15</i>	<i>CARIPRAZINUM</i>
346	<i>N06AX26</i>	<i>VORTIOXETINUM</i>
347	<i>N06AX27</i>	<i>ESKETAMINUM</i>

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (citolică 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
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

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.

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, salivăție, 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. 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 μg) 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 μg) 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 paricalcitolului și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolul poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).

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

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

b. dacă scade cu $< 30\%$ - se crește doza cu $0,04 \mu\text{g/kg}$ 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 paricalcitolului. 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 paricalcitolul 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 $3 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat ($< 200 \text{ pg/mL}$);

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului ($> 5,5 \text{ mg/dL}$);

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 paricalcitolum 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. 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)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (\leq 4,6 mg/dL) și calcemie normale (\leq 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 (\leq 5,5 mg/dL) și calcemie normale (\leq 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 μ g/L sau între 20 - 60 μ g/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 μg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;
 - c. 9 - 21 μg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 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 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:
 - a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;
 - b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 0,5 - 1 μg/ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4 μg la o administrare;
 - c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 μg/ședința de hemodializă;
 - d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:
 - a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
 - c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
 - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
 - a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
 - b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia crește este peste 60 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.

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

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-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 β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β 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);
- ≥ 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 x N¹⁾

- 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 $\leq 2 - 8$ x N²⁾

- 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

¹⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100

²⁾ multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 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. ¹⁾) 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) Somatometr ie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

¹⁾ markeri sensibili ai activității bolii

*) unul dintre cele trei teste

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

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

Tabelul II
Evaluare în cursul monitorizării

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

¹⁾ markeri sensibili ai activității bolii

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

**) 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 12 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 masticație	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. 7, cod (A010N): DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicații

Tratamentul deficitului absolut (ferritină serică < 100 ng/mL) sau funcțional de fier (ferritină 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 ferritinei 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 (ferritinemie 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 ferritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

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

- Dacă hemoglobina crește ≥ 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 ferritina 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 ferritinemia 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 farmacii 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. 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 retiniene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.

- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -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 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 saperon 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 preferință 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

Evaloare	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 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	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare

	<p>Monitorizare Holter, coronarografie</p> <p>Aritmii (da/nu)</p> <p>Angor (da/nu)</p> <p>Infarct miocardic (da/nu)</p> <p>Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)</p> <p>Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)</p>	<p>12 luni la pacienți > 35 ani*)</p> <p>Suspiciune aritmii, respectiv, angor</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p>
Neurologică	<p>Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză)</p> <p>Toleranța la căldură/frig</p> <p>Durere cronică/acută (da/nu), tratament</p> <p>Depresie (da/nu)</p> <p>Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)</p> <p>Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)</p> <p>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)</p>
ORL	<p>Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)</p> <p>Audiograma</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)</p>
Gastroenterologică	<p>Dureri abdominale, diaree (da/nu)</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni</p>
Dermatologică	<p>Angiokeratoame (prezență, evoluție)</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni</p>
Respiratorie	<p>Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)</p> <p>Fumat (da/nu)</p> <p>Spirometrie</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni</p> <p>inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni</p>
Oftalmologică	<p>Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic</p>	<p>inițial, anual dacă există tortuoziități ale vaselor retiniene</p>
Alte teste de laborator	<p>Profil lipidic</p> <p>Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.)</p>	<p>inițial, anual</p> <p>inițial, dacă este accesibil</p>
Teste de laborator specializate	<p>GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta</p>	<p>Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile</p>
Durere/calitatea vieții	<p>Chestionar "Inventar sumar al durerii"</p> <p>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)</p> <p>Chestionar PedsQL (copii)</p>	<p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p> <p>Inițial, la fiecare 6 luni*)</p>
Efecte adverse ale terapiei		<p>Monitorizare continuă</p>

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

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 agalzidază beta (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:
Agalzidază 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

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 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.

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.

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 1 an. Nu există experiență clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acțiune rapidă la copii cu vârsta sub 2 ani.

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."

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO

I. Definiție

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

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

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

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 administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

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

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

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.

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 pe retele abdominale. 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 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 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 întârzi 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.

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 glulizină 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 asociere cu antidiabetice orale.
3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.
4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

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

III. Monitorizarea tratamentului

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

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipoglicemie

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

- Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.
- Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

VI. Reacții adverse

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

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

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

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

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 ≥ 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 doză 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 greutății 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15 cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

I. Indicație

Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți adulți cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

III. 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.

IV. Contraindicații

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

V. 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 metaboliții acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

VI. 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.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice, medici cu competență/atestat în diabet, medici din specialitatea neurologie, cardiologie, medicină internă, medicină de familie.

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 asocieri 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 asocieri 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 asocieri cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

II. Doze și mod de administrare

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

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

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

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 adolescenți 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.

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 agonști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonști de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare. Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

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

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

5. 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 > 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 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 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.

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.

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:

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

II. Doze și mod de administrare

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

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

III. Contraindicații

Combi-nația este contraindicată la pacienții cu:

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

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

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

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. Prescripitori: 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. 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 injecție 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.

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, α -glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

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

II. Forme clinice

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

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

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

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.)

- vârsta: 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.

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 asocieră 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 (erată G&G: 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 componente bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

Combinatii 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 ≥ 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiență renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de 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 fetoneonatală. 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 Frecvente	Edem periferic 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 injecție în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

Reacții la nivelul locului de administrare. La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

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.

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 glargin (100	Insulină glargin (100 unități/ ml)**) ≥ 30 și ≤ 60 unități

		insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	unități/ml)**) ≥ 20 și ≤ 30 unități	
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 μg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 μg)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (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 ≥ 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină.

Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiuni renale 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 asocieră 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 prudența 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 gastrointestinale.

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, anticorpii 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. 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 γ - terapie triplă

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

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea 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.

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 > 18 ani) care:

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maxima tolerată de metformina administrata oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformina sub o forma de comprimate separate

2. în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație tripla) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformina și o sulfoniluree.

3. în terapie în combinație tripla 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 administrata în monoterapie nu asigura un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

Adulți cu funcție renală normală (RFG > 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinației (Vildagliptin + Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

- Doza inițială de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

- Administrarea combinației (Vildagliptin + Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:

- Dozele de combinație (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin + Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hiperglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

- Doza de combinație (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează combinația (Vildagliptin + Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală.

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni. Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată din combinația (Vildagliptin + Metformin), în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60 - 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg	Fără ajustarea dozei.
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

Combinația (Vildagliptin + Metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii și adolescenți

Combinația (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea combinației (Vildagliptin+Metformin) la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

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

Combinatia vildagliptină + metformina nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienții și/sau aparținătorii sau rudele acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală. Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27, cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) - 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 plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici.

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

VI. 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.

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

I. Indicații terapeutice

Combi-nație 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 asocieri 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 Combi-nației 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 5 mg/1000 mg

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

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combi-nație 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 Combi-nația Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asocieri 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 doză zilnică totală) și metformin la Combi-nația 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. Insuficiența 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. Insuficiența 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: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații

Combinația Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată 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;
- Afecțiune acută sau cronică 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 Combinației 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 Combinației 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 < 60 ml/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 contraindicat 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 predispozează 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 (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volumice 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. 29, cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinația 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

Combinăția 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

Combinăția 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

Combinăția - 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. 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 (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) $> 3 \times$ 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 x 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 x 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 vildagliptin 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.

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.

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 doză 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 EXANATIDUM.

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.

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 automonitorizarea 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 hipoglicemiantă sau la care a fost înregistrat eșecul terapiei cu: insulină + metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: 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 experiență 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. Ușoară 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

Aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice		

Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastrointestinale	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.

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 hipoglicemizante: 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-glucoză (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 m²). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale

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

Utilizarea 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.

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

I. Indicații și criterii 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 translație 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 0,5 mg 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 7 mg 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. Automonitorizarea 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. Cetoacidoza 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 ≥ 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 competență/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. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicație:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta 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 sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

c. Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

d. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

e. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Triplă terapie:

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

b. Empagliflozinum cu Metformin și inhibitori ai DPP4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

c. Empagliflozinum cu Metformin și agoniști ai receptorului de GLP1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

d. 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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: 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

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*)

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m² 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 m² 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥ 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.

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.

**) 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.*

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.

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

I. Indicații:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, în asociere cu dietă și programul de exerciții fizice.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

*1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
2. În asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 atunci când 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 ≥ 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.

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 hipoglicemiante, 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 dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii 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.

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:** acroparetezii, 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, dishidroza, telangiectazii;

- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinieni, modificări vasculare retiniene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatică, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatică sau chiar absența acesteia confirmă boala.

- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -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 α -galactozidaza A.

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

- **Adulții și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.

- **Adulții și copii de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -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 COPII 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 anticorpii 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 saperon 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 preferință 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*)

	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Inițial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) 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, genetică 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 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