

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 refractoră la tratament și necesită medicație de urgență
- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiții) – NA

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

DCI COMBINATII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)

I. Indicatie terapeutica:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapie 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 și 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 - Comorbidități - nu este cazul - Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetnică la pacienții care prezintă emeză refractoră la tratament și necesită medicație de urgență

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

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

DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți adulți, cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină

III. Doze și mod de administrare

Doze: Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei. Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienții cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agonisti 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 măsurările 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 sfătuți 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 basal, basal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinelor bazale cu

Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

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

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

b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

Pentru pacienții cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor

anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

Combinații terapeutice

Utilizarea Degludec în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienți

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

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomiche 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 sfătuți 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 întârzi 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, vârsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice neîntrerupte duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

d. Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiență cardiacă. Această 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 insulină. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vedere 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 (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea.

a. Sarcina. Nu există experiență clinică adekvată în ceea ce privește utilizarea Degludec la gravide. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

b. Alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipatează 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 capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Acet medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacitatei 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 capacitați sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienții trebuie să fie informați 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

Hipoglicemie 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 ($\geq 1/10$);

frecvențe ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvențe ($\geq 1/1000$ 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 conștiinței 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 obosale 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 aparete, sisteme și organe	Tip	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Foarte frecvențe-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Lipodistrofie	Mai puțin frecvențe
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de administrare Edem periferic	Frecvențe Mai puțin frecvențe

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienti pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecției. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomici, 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 recăptarea conștiinței, 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 competență/atestat în diabet sau medici desemnați.”

DCI COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)

I. Indicație:

COMBINATII (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:

COMBINATII (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

- COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)
- COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60). Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)
- COMBINATII (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) COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)
- COMBINATII (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) COMBINATII (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 COMBINATII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, pentru a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

Tratament anterior			
	Tratament antidiabetic oral (pacienți nefratați cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	Insulină glargin (100 unități/ml)**) ≥ 20 și ≤ 30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)**) ≥ 30 și ≤ 60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) 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 insulină 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 dinaintea 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 săptămânilor 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 vîrstă \geq 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vîrstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vîrstă \geq 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacitații 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 copiii și adolescenții.

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 substanță activă sau la oricare dintre excipienti.

V. Precauții

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemie 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 îndepărțarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurente (de exemplu vârsături, 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 concomitant cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agonistilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonistilor 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 sfătuți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depletia 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 greșelă cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă și inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Răcății adverse

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, 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 Combinată (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.”

DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)

I. Indicații terapeutice

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

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

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

III. Doze și mod de administrare

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

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

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

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

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adekvată, deja administrată. În cazul în care Combinația Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

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

Pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) și metformin la Combinăția Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleși doze zilnice de dapagliflozin și metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adekvată de metformin.

3.3. Categorii speciale de pacienți

A. Insuficiență renală

O RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

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

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

Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală

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

B. Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică.

C. Vârstnici (≥ 65 ani)

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

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații

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, ketoacidoză 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.
 - řoc;
- Afecțiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
 - Insuficiență cardiacă sau respiratorie.
 - Infarct miocardic recent.
 - řoc;
- 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 vârsături, 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 <60ml/minut și la pacienții vârstnici, de cel puțin de 2-4 ori pe an.
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic
- Dacă funcția renală scade persistent sub o valoare a RFG de 45 ml/minut, tratamentul trebuie întrerupt.
- Metformin este 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 depletie volemică, și/sau hipotensiune arterială

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

În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depletie 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 electrolitilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienții care dezvoltă depletie volemică până la corectarea acesteia.

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vârsături, 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 Combinăției 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 volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

6.9 Amputații ale membrelor inferioare

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

6.10 Intervenție chirurgicală

Administrarea Combinăției 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 competență în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI COMBINATII (SAXAGLIPTIN + DAPAGLIFLOZINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârstă 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

Combinația 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, şoc 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

Combinația 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 initiat la pacienti cu o rata a filtrarii glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.

- Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația - saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale. Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Combinația - saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentul 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 competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI LIRAGLUTIDUM

I. Indicații

Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Terapie dublă asociată: la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindiona, când acestea, împreună cu dietă și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adekvat.

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 adekvat.

III. Doze și mod de administrare

1. Doze

A. Inițierea. Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

B. Asocierea. Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid poate fi la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat inițial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

Asocierea cu insulină

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 hipoglicemie.

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 hipoglicemante 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 vîrstă de 10 ani și peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vîrstă 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 întruperea 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 agonistilor 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.
 - Hipoglicemie: 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, inclusiv afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutid trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție că să evite pierderea de lichide.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- A. Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Cățiva 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 concomitantă 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 Scădere apetitului alimentar	Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greață Diaree	Vârsături 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			

		amilazemie*)		
*	din studii clinice controlate de fază 3b și 4 numai când sunt măsurate.			

Hipoglicemie

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 acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârstă > 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, dispnea 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: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet sau medici desemnați.

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 hipoglicemante: 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 vârstă > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

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

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie. Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Pacienți vîrstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vîrstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vîrstă > 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 HbA1 c).
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 agonistilor 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 agonistilor 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 pancreatici 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 lipoglicemiei. 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 medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrierea medicală.

DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicatie:

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

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

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 terapie asociată cu metformin. 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.

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. Precauții

Generale

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Cetoacidoză diabetică. Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin.

Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vârsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să

fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuș la cetoacidoză. Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizati cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.

Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

1. Insuficiență renală*

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥ 60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile eRFG scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale eRFG aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m² sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipatează că va fi eficient la aceștia.

*) 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."

2. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

3. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârstă de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de deplecie volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârstă de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

4. Copii și adolescenți

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

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 competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI DAPAGLIFOZINUM

I. Indicatii:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în asociere cu alte medicamente hipoglicemante: metformin, sulfoniluree inclusiv insulină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. 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 insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

- Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină 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 hipoglicemante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

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 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu molecula de dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu alte medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată și la pacienții cu insuficiență renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min și 60 ml/min. Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă, Dapagliflozinum poate fi utilizat în cazul în care există insuficiență renală, până la o rată de filtrare glomerulară (RFG) de 30 ml/min și se recomandă în acest sens monitorizarea de 2 - 4 ori/an a funcției renale. Experiența cu dapagliflozinum în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) este limitată.
- Insuficiența hepatică: Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.
- Se recomandă și evaluarea precum și examenul amănunțit al membrelor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.

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, alții medici specialiști cu competență în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

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, greșuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij;
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculară:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retininenă;
- **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 asymptomatici, după vârstă de 10 - 13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vîrstele): monitorizare;** se institue 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 PACIENTII 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 preferința medicului sau pacientului pentru terapie orala.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ (anexa 1, anexa 2)

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

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENTILOR CU BOALA FABRY LA INITIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore său raport proteinurie/creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți \leq 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți $>$ 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni

	Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic Profil trombofilie (proteină C, proteină S, antitrombina III, etc.)	inițial, anual inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovascular sau cerebrovascular.

V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACENȚILOR 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 blocanți ai receptorilor de angiotensiină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian;

	Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cochlear;
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

Parafă 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		
Creatinină serică		
Uree serică		
Proteinurie		
Creatininurie		
Clearance creatininic		
Dializă	Da	Nu
Transplant renal	Da	Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data		
Tensiunea arterială		
Cardiomioptie 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)		
Toleranță 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
Vertj	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 risurile acestui tratament.

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

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

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

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data ”

DCI: INSULINUM 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 vârstă 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 insulină aspart. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

III. Doze și mod de administrare:

Doza de insulină aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulină 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 insulină 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 insulină umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulină aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulină 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 schimbată prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomici. Atunci când se injecteză 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 durată până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparație cu insulină 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 insulină 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, insulină aspart poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, 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 mărții 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 vîrstă de 1an. Nu există experiență clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acțiune rapidă la copii cu vîrstă sub 2ani.

VII. Reacții adverse

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

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

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

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

DCI 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 insuficiență organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatiche, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatiche 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):

- **Adultii și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **Adultii 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 varsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot initia 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 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 ADULTI 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 siguranță.

Nu s-au efectuat studii la **paciенtii cu vîrstă 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.

Paciенtii 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 prezinta o mutatie 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 prezinta o mutatie 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 protocolele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)

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

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENTILOR CU BOALA FABRY LA INITIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni* inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (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 pacienti ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni

	Toleranță la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24-36 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni*
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti- agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă:

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

V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENTILOR 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	Tratment adjuvant și profilactic
----------------------	-------------	----------------------------------

Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanți 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, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dурeroase și acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoïn, 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 specialitatile nefrologie, cardiologie, genetica medicala, neurologie și pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar/

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura
Specialitatea
Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială:	Da	Nu
În continuare:	Da	Nu

Doza de agalzidază alfa recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

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

Se anexează în copie buletinul de analiză

- Analiza ADN: mutația identificată

Se anexează în copie buletinul de analiză

3. Evaluarea renală

Data

Creatinină serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă

Transplant renal

Da Nu

Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Da Nu

Cardiomioptatie 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)

Da Nu

Toleranță la căldură/frig

Da Nu

Durere cronică/acută

Da Nu

Tratament antialgic

Da Nu

Depresie

Da Nu

Accident vascular cerebral

Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor

Da Nu

Examinare imagistică cerebrală

Da Nu

6. Evaluare ORL

Data

Da Nu

Hipoacuzie/Surditate

Da Nu

Acufene

Da Nu

Vertj

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 alfa (până la data actualei evaluări)**13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)**

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

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

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**Agalzidază alfa****Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o data la 2 saptamani****Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni****Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg pentru perioada recomandată.****16. Alte observații referitoare la tratament**

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

Semnătura și parafa medicului curant

Anexa Nr. 2**CONSIMȚAMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul
CNP....., domiciliat în
....., telefon
suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalzidază alfa privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

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

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

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

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

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data”

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 vârstă 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 insulină umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.
4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbată 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 intravens.
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 vârstă de 10 ani în cazul în care insulină premixată este preferată. Pentru copii cu vârstă cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârstă 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 competență în diabet, medici desemnați.

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 vârstă 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 vârstă 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 injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.
4. Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injectie la alta.
5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

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

Hipoglicemie, 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 ÎN DIABETUL ZAHARAT

Introducere:

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiență în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiția OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Aceasta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiția WHO/IDF 2012).

Screening-ul diabetului și prediabetului la adulții asimptomatici

- Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

- Rudă de gradul I cu diabet
- Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
- Istoric de boală cardiovasculară
- Hipertensiune arterială ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ sau pe terapie pentru hipertensiune)
- Nivelul de colesterol HDL $<35 \text{ mg/dL}$ și/sau un nivel de trigliceride $> 250 \text{ mg/dL}$
- Femeile cu sindrom de ovar polichistic
- Sedentarismul
- Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistență la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
- Pacienții cu prediabet ($A1C = 5.7\%-6.4\%$, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranței la glucoză) trebuie testați anual.
- Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestational sau care au născut feți cu greutatea la naștere $> 4000\text{g}$.

- Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele initiale și de starea riscului.

Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

HbA1c≥6.5%
SAU
Glicemie plasmatica a jeun ≥126 mg/dl
Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel putin 8 ore
SAU
Glicemie plasmatica la 2 ore pe TTGO ≥ 200 mg/dl
TTGO se efectueaza cu 75 g glucoza anhidra dizolvata in apa
SAU
Glicemie plasmatica in orice moment al zilei ≥200 mg/dl in prezența simptomelor de hiperglicemie

Figura 1.

În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat și modificat după [1],[2].

Criterii de diagnostic pentru prediabet

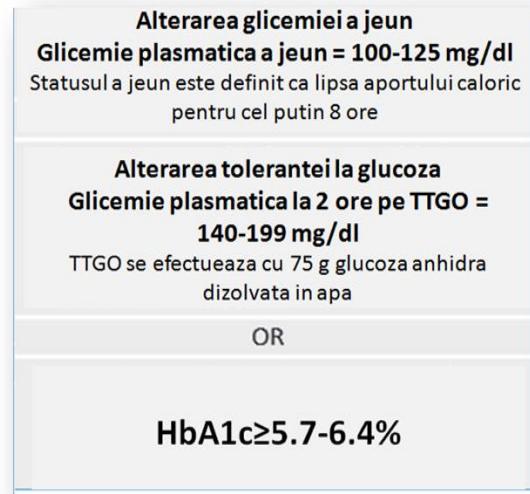


Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet. Adaptat și modificat după [1],[2].

Depistarea și diagnosticul diabetului zaharat gestational (DZG)

- Screeningul DZG se recomandă în săptămânilile 24–28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet
- Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6-12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO și criterii de diagnosticare pentru populația generală
- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani

- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nedagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populația generală
- Pentru diagnosticul DZG se efectueză TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmaticice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24–28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet
- TTGO trebuie efectuat dimineață, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.
- Diagnosticul de diabet gestational se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmaticice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:
 - Glicemie a jeun: 92 mg/dL
 - Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL
 - Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β , care induce deficit absolut de insulină)
 - Autoimun (90% din cazuri)
 - Idiopathic (10% din cazuri)
2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
3. **Diabet zaharat gestational** (diabet diagnosticat în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină).
4. **Tipuri specifice de diabet – diabet secundar.**
 - Defecțe genetice ale funcției celulelor β (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)
 - Defecțe genetice ale acțiunii insulinei (rezistență la insulină de tip A, etc)
 - Afecțiuni ale pancreasului exocrin (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplasie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
 - Endocrinopatii (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
 - Indus de medicamente/substanțe chimice (glucocorticoizi, tiazide etc.)
 - Infecții (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
 - Forme neobișnuite de boli autoimune (anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul „Omuli rigid”), etc.
 - Alte sindroame genetice (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klinefelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficiență beta-celulară severă, ca urmare a distrucției autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiență beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

Stadii clinice evolutive					
Tipuri de Diabet	Normoglicemie	Hiperglicemie			
		Alterația toleranței la glucoză	Diabet zaharat	Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control
Diabet zaharat tip 1					
Diabet zaharat tip 2					
Alte tipuri Specific					
Diabet Gestational					

Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat. Adaptat și modificat după [1],[2].

La nivel mondial, populația se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalența DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul și criteriile de tratament conform ghidurilor internaționale, validate de date clinice recente, precum și de practică medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat și a complicațiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 și pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce privește managementul diabetului zaharat.[2]

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

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] și EASD[3].

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorință și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control și vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic și controlul ponderal.

Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].
- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul noptii.
- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul intersticial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

ADA

HbA1c: < 7,0%*

Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*

Glicemie capilară postprandială†: < 180 mg/dl

* Obiectivele trebuie individualizate.

† Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcută la 1-2 ore după începutul mesei.

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat și modificat după [2],[3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutrițională) și activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, și doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice și acestea sunt ulterior menținute).

Tratamentul farmacologic include terapia non-insulinică și insulinoterapia. (figura 4,tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale și terapii injectabile cu agoniști de receptori de glucagon-like peptide-1- AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 și unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă și triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicație absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ și DZ gestațional

MEDICAȚIA HIPOGLICEMIANTĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: ABORDARE GENERALĂ

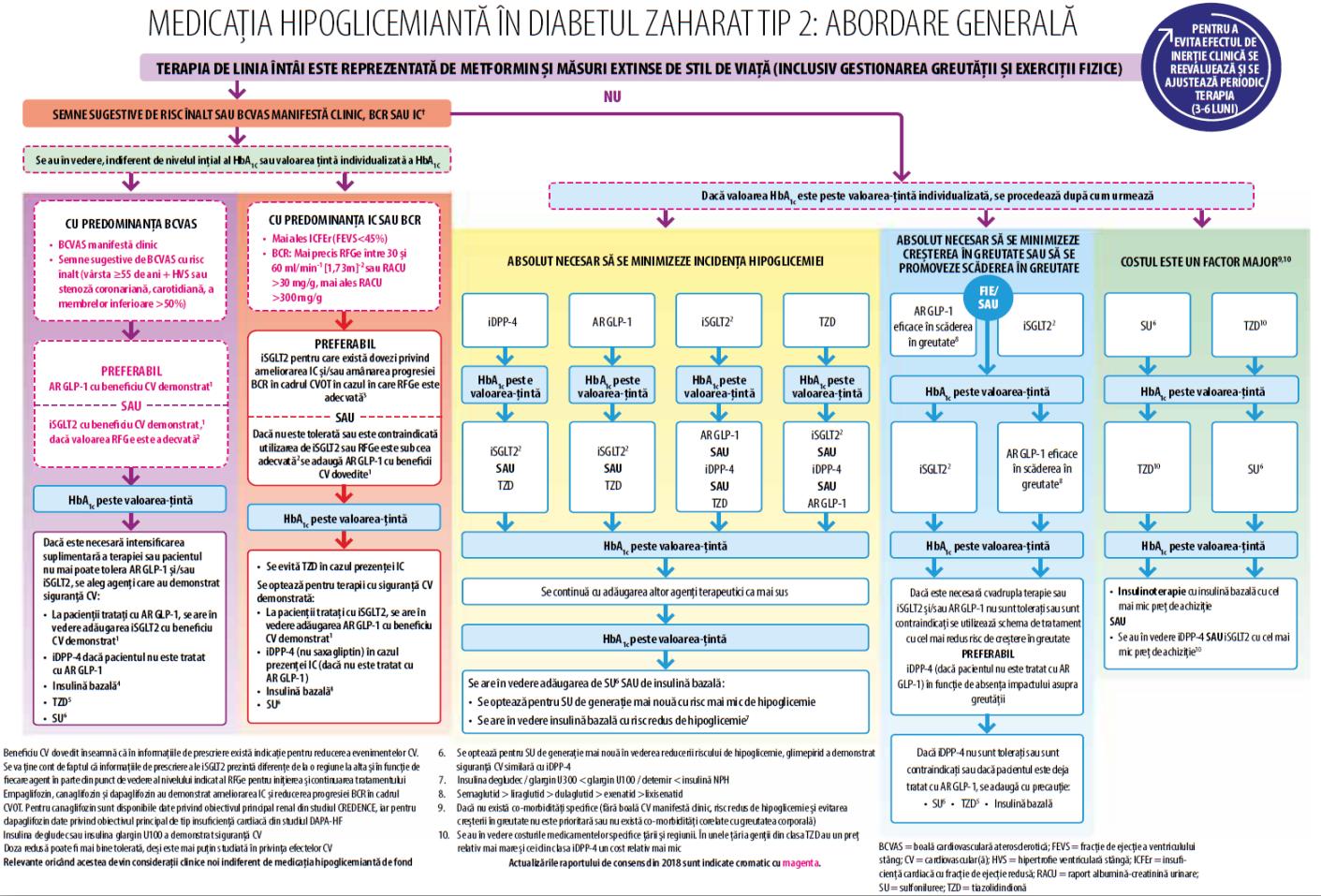


Figura 4. Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 : abordare generală. Adaptat și modificat după [2],[3].

Beneficiile și limitările terapiei antidiabetice

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare
Biguanide	Mare	Potențial beneficiu în BCV	Neutră	Neutră/ Ușoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree)	Oral
Metformin	Glicemie bazală	aterosclerotică			Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficiența hepatică	
Inhibitori de SGLT-2	Intermediară	Beneficiu în insuficiența	Neutră	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică	Oral
Dapagliflozin	Glicemie	cardiacă și BCV			Infecții genitourinare	
Canagliflozin	postprandială	aterosclerotică			Risc de hipovolemie	
Empagliflozin		Reduce progresia BCR			Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie Risc de fracturi și amputații (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	
Agoniști de receptor/agoniști de GLP-1	Mare	Neutră: Lixisenatid	Neutră	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian	Injectabil s.c/Oral
Exenatid cu eliberare prelungită	Glicemie postprandială				(liraglutid, dulaglutid, exenatid)	(Semaglutide)
Dulaglutid					Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree)	
Liraglutid						
Lixisenatid					Posibile reacții la locul de injectare	
Semaglutid					? Pancreatită acută	
Inhibitori de DPP-4	Intermediară	Risc potențial	Neutră	Neutră	Potențial risc de	Oral

DPP-4		pentru insuficiență		pancreatită acută	
Sitagliptin	Glicemie postprandială	cardiacă:		Dureri articulare	
Saxagliptin		Saxagliptin			
Linagliptin					
Vildagliptin					
Inhibitori de alfa	Intermediară	Neutru	Neutru	Efecte adverse	Oral
glucozidază	Glicemie			gastrointestinale (flatulență, diaree)	
Acarboză	postprandială				
Miglitol					
Voglibose					
 Sulfonilureice	Mare	Risc crescut de hipoglicemie	Creștere ponderală	↓ Precondiționarea ischemică	Oral
Glibenclamid	Glicemie	Glucagonul		cardiovasculară	
Gliclazid	bazală și	este		(Sulfonilurece din generația I)	
Glimepirid	postprandială	ineficient în corecția		Contraindicate în	
Gliquidona		acestor		insuficiența hepatică	
Glipizid		hipoglicemii.			
		Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS			
		Risc ↓: gliclazid, glimepirid			
Glinide	Intermediară	Moderat	Creștere ponderală	Contraindicat în	Oral
Repaglinide				insuficiența hepatică	
Nateglinide	Glicemie postprandială	Crescut	Creștere	Hipoglicemie	Injectabil

Insulină	Mare		ponderală	Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	s.c./Inhalator
	Glicemie bazală	–			
	insulină bazală				
	Glicemie postprandială				
	– insulină prandială				
		Netru	Scădere ponderală	Efecte gastrointestinale (greață, vărsături)	adverse Injectabil
Analogi de Amylină	Mare				
Pramlintide	Glicemie postprandială				
		Beneficiu potențial în BCV	Netru	Creștere ponderală (retentie de fluid)	Edeme Insuficiență cardiacă Fracturi Cancer vezical
Tiazolidindio ne	Mare				Oral
	Glicemie postprandială	aterosclerotică			
Pioglitazona					

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice și insulina*.

*Observație: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin și măsuri extinse de stil de viață (inclusiv gestionarea greutății și exercițiilor fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutății corporale, creșterea activității fizice la 30–45 de minute/zi), și reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficiența tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agoniști PPAR- γ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienții cu obezitate și la cei \geq cu risc crescut de hipoglicemie; agoniștii PPAR- γ nu trebuie utilizati la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația antihiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să țină cont de existența recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțințintele terapeutice, în condițiile unei aderențe și compliante bune la tratament și regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

2. Terapia combinată

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

Dubla terapie:

În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate și anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc și comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

- A. La pacienții CU semne sugestive de risc înalt (vârstă ≥ 55 ani și hipertrofie ventriculară stânsă sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare $>50\%$) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotica) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă) au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular și cu beneficii renale dovedite.

Acste efecte au fost demonstate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat — în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agoniștii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal.(table 2,3)

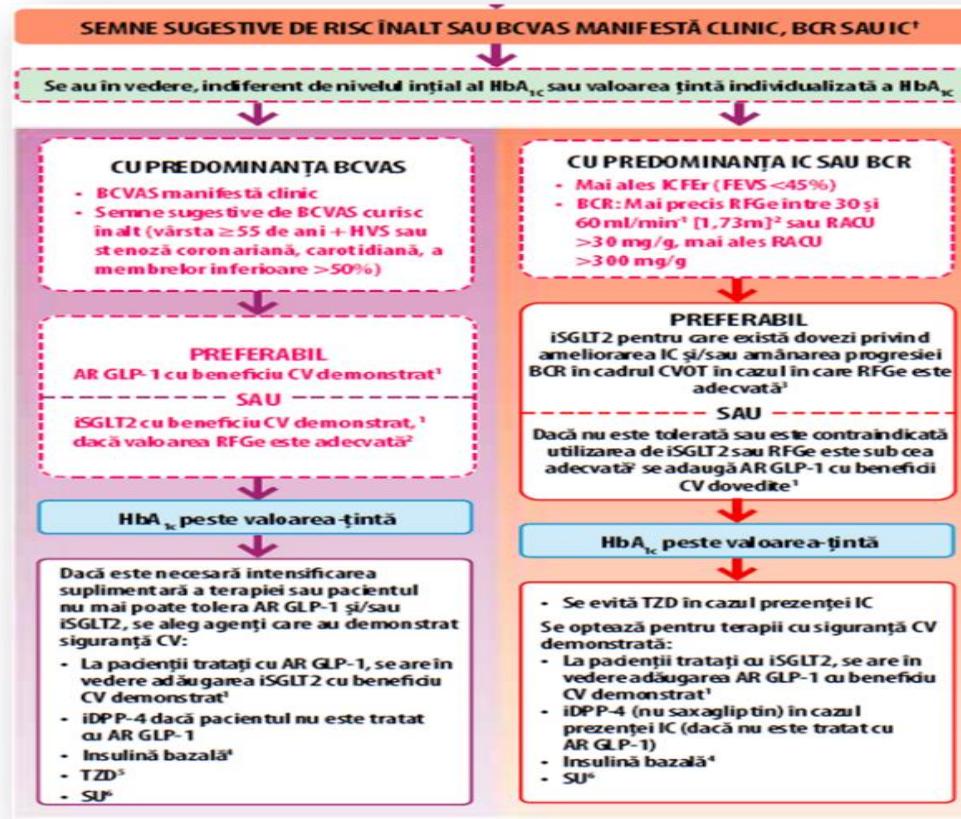


Fig. 4a Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sau IC: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

- Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
- Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
- Empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canagliflozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapagliflozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
- Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
- Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH
8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este priorită sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară atherosclerotică; FEVS = fracție de ejection a ventriculului stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență cardiacă cu fracție de ejection redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

B. La pacienții FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară atherosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă), alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate și prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale și costul sau accesul la medicație* și în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemante asociată la metformin:

La pacienții cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP-4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR- γ (Figura 4b).

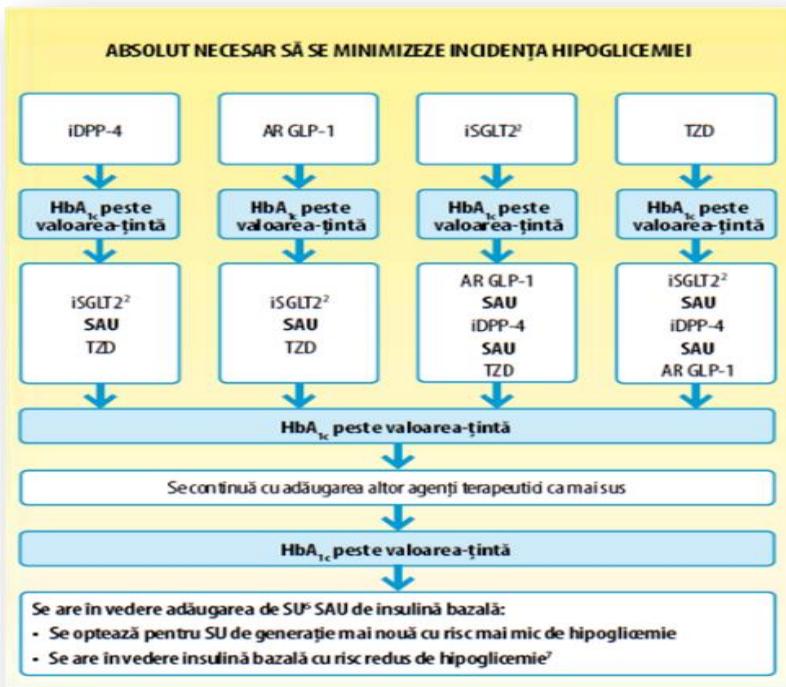


Fig. 4b Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotă)** manifestă clinic, **BCR (boala cronică de rinichi)** și **IC (insuficiență cardiacă)** și la care este absolut **necesar să se minimizeze incidenta hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

- Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
- Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
- Empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canagliflozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapagliflozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
- Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
- Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
- Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
- Insulina degludec/glargin U300 <glargin U¹⁰⁰/detemir< insulină NPH
- Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este priorită sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotă; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agonistii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

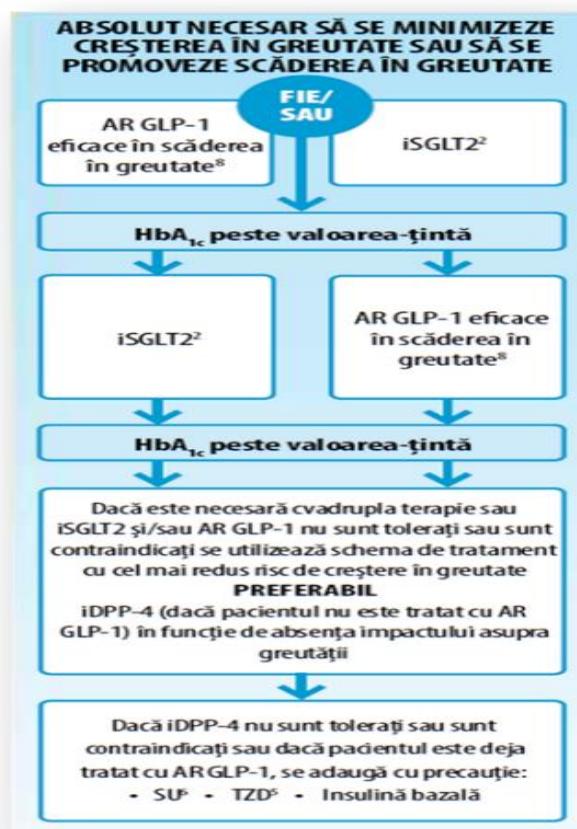


Fig. 4c Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotă) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă) și la care este absolut necesar să se minimizeze creșterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canagliflozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapagliflozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevantăoricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulina NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este priorită sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.
BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotă; FEVS = fracție de ejection a ventriculului stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență cardiacă cu fracție de ejection redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureei ca și etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin, cu singurul argument al unui **cost imediat redus**, ar trebui riguros reevaluată din perspectiva riscului de hipoglicemie mai ales la vîrstnici, al absenței beneficiilor și siguranței cardiovasculare dovedite și al epuizării mai devreme și mai accentuate a rezervei endogene de insulină (Figura 4c)

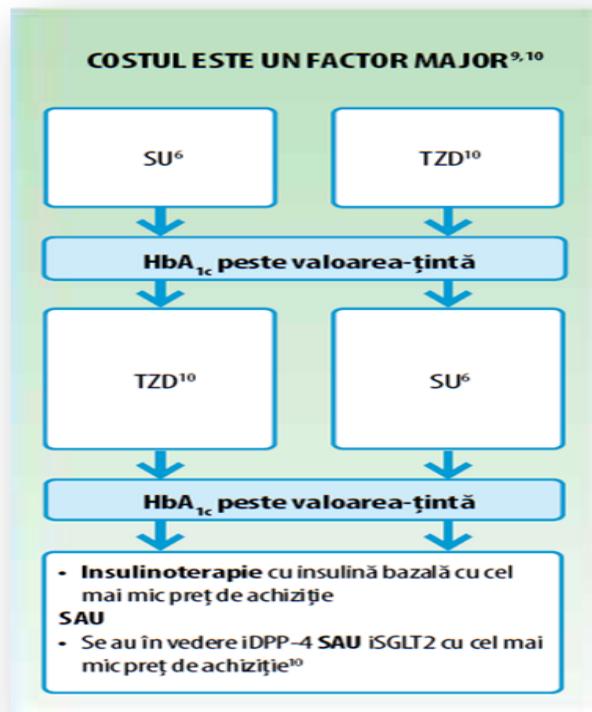


Fig. 4d Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă)** și la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
 2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
 3. Empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canagliflozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapagliflozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
 4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
 5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevantăoricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat Siguranță CV similară cu iDPP-4
 7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulina NPH
 8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritată sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară atherosclerotică; FEVS = fracție de ejection a ventriculului stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejection redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Triplă terapie:

Este recomandată la pacienții care nu ating țintele glicemice individualizate prin dubla terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepția contraindicațiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR- γ și sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca și în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2,3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR- γ + agonist GLP-1) în combinațiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei și triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinații în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea compliantei și aderenței pacienților la tratament.

Asocieri medicamentoase posibile conform protocolelor terapeutice in vigoare														
	Monoterapie	Dubla terapie					Tripla terapie				In asociere cu GLP1-AR ca prim injectabil si MET	In asociere cu INS Bazala ca prim injectabil	In asociere DOAR cu INS	
		Dubla terapie cu MET	Dubla terapie cu SU	Dubla terapie cu alte ADO (TZD)	Dubla terapie cu alte ADO (DPP4)	Dubla terapie cu alte ADO (SGLT2i)	MET + SU + ...	TZD + ...	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + TZD + ...)	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + SGLT2i + ...)	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + DPP4i + ...)			
INN														
FARA protocol de prescriere														
Metformin (MET)														
Sulfoniluree (SU) - glicazidi, glimepirid													1/2 din doza	1/2 din doza
CU protocol de prescriere														
DPP4i														
Saxagliptin (JANUVIA)														
Saxagliptin + MET (JANUMET)														
Saxagliptin (ONGLYZA)														
Saxagliptin + MET (KOMBOGLYZE)														
Vildagliptin (DALMEVIN, GALVUS)														
Vildagliptin + MET (DALTEX, EUCREAS)														
SGLT2i														
Dapagliflozin (FORXIGA)														
Dapagliflozin + MET (XIGDUO)														
Dapagliflozin + saxagliptin (QTERN)														
Empagliflozin (JARDIANCE)														
GLP1-AR														
Exenatida (QW & BD) (BYDUREON & BYETTA)														
Dulaglutid (TRULICITY)														
Liraglutid (VICTOZA)														
Semaglutidum (OZEMPIC)														
Lixiseutidă (indisponibilă)														
INS + GLPI														
SULIQUA (glargin + lixisenatide)														
INS														
LANTUS (glargin 100)														
LEVEMIR (de lemir)														
TOUJEO (glargin 300)														
TRESIBA (degludec)														
HUMALOG (lispro)														
APIDRA (glulisine)														
NOVORAPID (aspart) & FIASP (aspart)														
Humalog Mix 25, Mix 50														
NOVOMIX 30														
HUMALOG NLP														
Semaglutidum (OZEMPIC)														
Semaglutidum (OZEMPIC)														

Schema terapeutică 1|Sc Tr1 - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum urinar

Schema terapeutică 2|Sc Tr2 - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi semaglutidum urinar + Met sau semaglutidum + Met + SU



: asociere permise conform protocolului pentru moleculă/produsul respectiv



: asociere posibilă dar atenție la reducerea dozei/precauție la modificarea dozei



: asociere posibile dar în baza protocolului de boală și a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolui unui produs care reprezintă o combinație/asociere medicamentoasă în doză fixă)



: asociere medicamentoasă imposibilă și nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protoalelor de terapie aflate în vigoare.

eRFG(ml/min/1,73m ²)	eRFG > / = 60	eRFG 59 - 45	eRFG 44 - 30	eRFG 30 - 15	eRFG < 15
Metformin			se ajustează doza/prudentă		
Sulfoniluree		se preferă Glicuidona deoarece se metabolizează hepatic			
Repaglinina					
Acarboza					
Linagliptin					
Saxagliptin		se ajustează doza/prudentă			
Sitagliptin			se ajustează doza/prudentă		
Vildagliptin		se ajustează doza/prudentă			
Canagliflozin	nu se inițiază la eRFG <60(ml/min/1,73m ²)	se ajustează doza/prudentă			
Dapagliflozin	nu se inițiază la eRFG <60(ml/min/1,73m ²)				
Empagliflozin	nu se inițiază la eRFG <60(ml/min/1,73m ²)				
Dulaglutid					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Semaglutid					
Insulina		risc de hipoglicemie induș de reducerea clerezării renală a insulinei			

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcție de RFGe, adaptat și modificat după [4]

= medicație permisă fără restricții = medicație permisă cu ajustarea dozei/precauție, = medicație nerecomandată

INSULINOTERAPIA

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecții multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv inițierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanți, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari și pe durata lungă de timp.

I. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Diabet nou diagnosticat (cu opțiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină și întreruperea terapiei cu insulină):
 - o Glicemie ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezența simptomelor de hiperglicemie;
- Ineficiența regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depășește valoarea țintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecții, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc – necesar tranzitoriu de insulină
- Complicații acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină și lactație.

II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihiperglicemante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii și/sau HbA1c repetat peste țintele stabilite individualizat); și
- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
 - o Erori în dietă;
 - o Nivel redus de activitate fizică;
 - o Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);
 - o Infecții;
 - o Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de inițierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

III. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei:

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

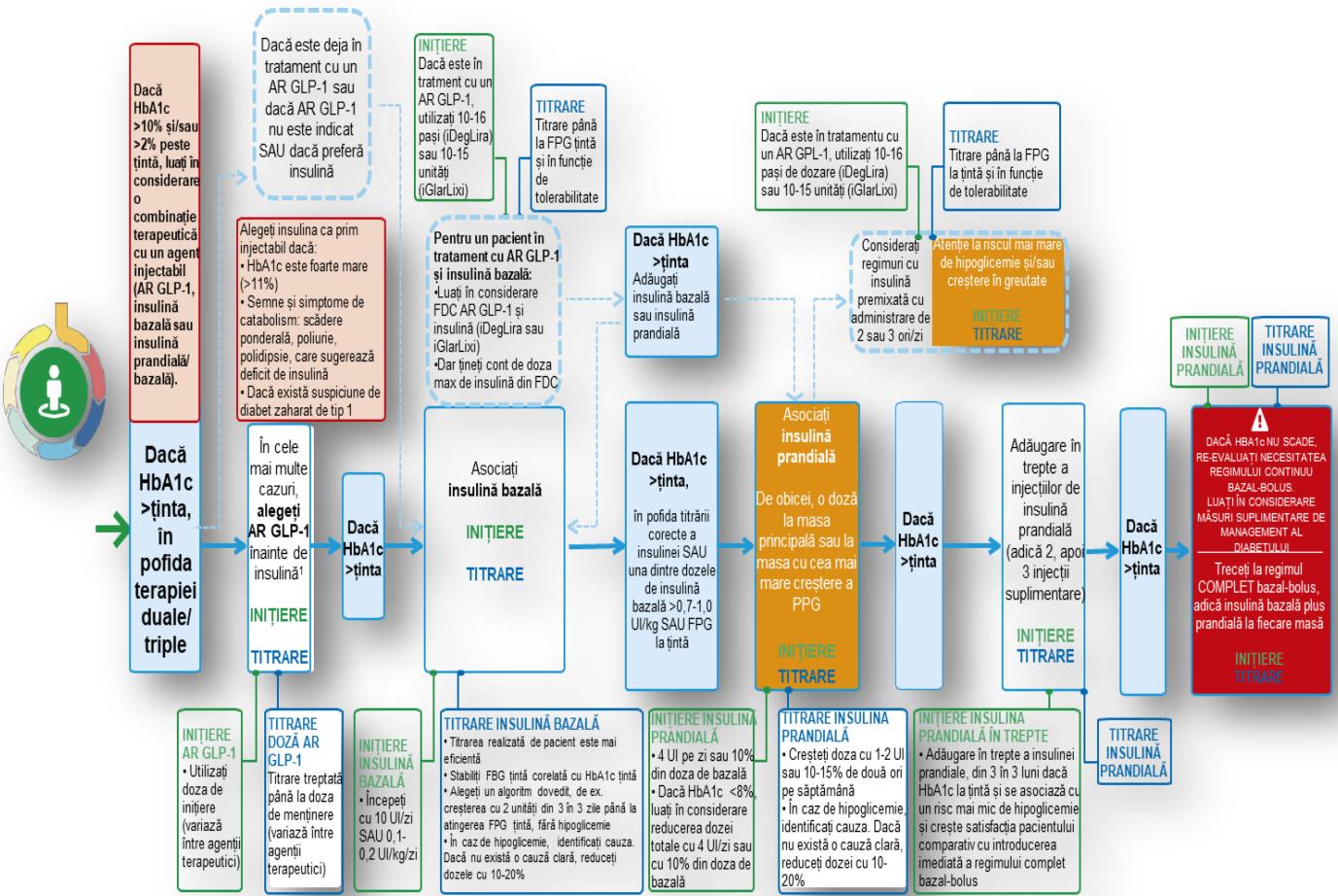
La pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformină în asociere cu insulină.

IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenție coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția de terapie intensivă.

V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)

Figura 5: Intensificarea tratamentului injectabil. Adaptat și modificat după [2].



1. Luati în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcție de: preferința pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutății sau frecvența administrării injectiilor. Dacă este prezentă BCV, luati în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.
- FDC, combinație în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat *a jeun*; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat *a jeun*; PPG, glicemie post-prandială

Tratamentul cu insulină bazală

Este recomandat ca primă modalitate de inițiere a terapiei cu insulină la pacienții cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea și menținerea ţintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acțiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală — administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acțiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;
- hiperglicemie bazala și pe timpul zilei — administrare dimineață (luati în considerare injectii multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acțiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când inițierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienți cu hiperglicemie severă și HbA1c cu mult peste ținta terapeutică, inițierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opțiune terapeutică, mai ales la pacienții relativ tineri cu speranță mare de viață. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1–0,2 unități/kg sau 10 unități.
2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobatelor și în conformitate cu protocolul fiecarei molecule:
 - Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;
 - În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
 - În cazul pacienților cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.
3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4–5 zile, cu creșterea treptată a dozei cu 2–4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.
4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este >0,3–0,5 unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1–3 mese (regim basal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (>100 unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse. Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

Tratamentul intensiv cu insulină

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecții zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

I. Principiile terapiei intensive cu insulină:

- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;
- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;
- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

II. Algoritmul tratamentului cu injecții multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;
Și
- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineață. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicații:

- a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);
- b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
- c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
- d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;

- e. Hiperglicemie matinală;
 - f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
 - g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.
2. Contraindicații:
- a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;
 - b. Complianță redusă la tratament;
 - c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

Analogii de insulină

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

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltăți și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

Analogii de insulină cu acțiune rapidă (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulină rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

Analogii de insulină bazală (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinile umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme basal-bolus). Pentru insulină detemir avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulină cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permitând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziolegice. Si acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina atât în diabet zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic de la insulină umană la analog de insulină se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adekvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei complianțe crescute la tratament.
2. În condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentata, în pofida unui stil de viață adekvat și constant.
3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adekvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populationale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenți: Aspart de la $>= 2$ ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la $>= 6$ ani, Lispro NPL $>= 12$ ani, Degludec $>= 1$ an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 $>= 10$ ani, Lispro 25, Lispro 50 $>= 12$ ani
2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL
3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

RECOMANDĂRI

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vîrstă >45 de ani și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin un factor suplimentar de risc pentru diabet.
2. În săptămânile 24 – 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestational.
3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutății corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ și cu vârsta <60 de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.
5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).
6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renala și menținerea HbA1c $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcție de vârstă pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.
7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.
8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârstă >40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ ţintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C ţintă $<70 \text{ mg/dl}$ (1,8 mmol/l).
9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ ţintă și fără factori de risc, LDL-C ţintă este $<100 \text{ mg/dl}$ (2,6 mmol/l).
10. Tensiunea arterială recomandată ca ţintă este $<130/80 \text{ mm Hg}$.
11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicina. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.
12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estimă conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.
13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proportiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârstă, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2-3 zile, dar de preferat în fiecare zi.
15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpul fiecărei vizite ulterioare.
16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.
17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boala.
18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toții pacienții cu diabet zaharat și familiile/apărținătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.
19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.
20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.
21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.
22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.
23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecția cardio-renală și pentru a obține sau menține nivelul țintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1-5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3–6 luni.
24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicațiile, cumulul de factori de risc, morbiditatile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente și/sau cu insuficiență cardiaca, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 și unii agoniști GLP-1.
26. La pacienții cu cumul de factori de risc și/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele două clase terapeutice – iSGLT2 și AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.
27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii și pe măsura intensificării terapiei.
28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.
29. Pacienții cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex., $< 3,0$ mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescentilor cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.
30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.
31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștientă păstrată (glicemie ≤ 70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezența hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurrentă.
32. La pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.
33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.
34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.

35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârstă peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și statusul socio-economic.
36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârstă peste 65 de ani este acela de a preveni apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.
37. La pacienții cu vârstă peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.
38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârstă pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.
39. Eficiența intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se continua educația și etapa terapeutică.
40. Pacienții, inclusiv cei incluși în Programul Național de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular și/sau al instalării și/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c și cu ajutorul procedurilor specifice și al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.
41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificată prin nivel de protecție cardio-renala asigurat și eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandială, dar ideal și acolo unde este posibil și a HbA1c.
42. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse și pentru evitarea complicațiilor cronice cardio -renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiența cardiaca, insuficiența renală cronică).
43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung și cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale și atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - și în condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstate în studii clinice randomizate.

Bibliografie:

¹International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;

²American Diabetes Association – Standard of Medical Care in Diabetes – 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;

³ Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461–2498; <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

⁴www.gpnotebookeducation.com"

DCI TICAGRELOR

I. Indicații

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

II. Criterii de includere

- a) Vârstă peste 18 ani;
- b) Pacienți cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);
- c) Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

III. Contraindicații și precauții de administrare

- a. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- b. Sângerare patologică activă;
- c. Antecedente de hemoragii intracraiene;
- d. Insuficiență hepatică severă;
- e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vîrstă peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

V. Tratament

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului initial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenozin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

VII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialitatile mai sus menționate.”

DCI CAPLACIZUMABUM

I. Indicatie:

Tratamentul adulților, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (pTTD), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

II. Criterii de includere:

Purpura trombotica trombocitopenica dobandita (pTTD) este o boala autoimuna hematologica rara sau microangiopatie trombotica caracterizata prin: trombocitopenie, anemie hemolitica microangiopatica si disfunctie multipla de organ.

Afectand de obicei adultii (in 91% din cazuri), cu varste cuprinse intre 30 si 50 de ani, in special sexul feminin (de 2,5-3,5 ori mai frecvent decat in cazul sexului masculin) si are o incidenta de 2-4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobandita (pTTD) este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinica:

- Trombocitopenie, epistaxis, vanatai, petesii, gingivoragii, hemoptizii, singerari gastrointestinale;
- Anemie hemolitica microangiopatica;
- Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburari vizuale insotite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creșterea ureei și creatininei;
- Febră variabilă(>37,5 grade C), paloare, astenie, artralgii, mialgii.
- pTTD este cauzata de o deficiență severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scaderea activitatii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leaga de trombocite si induce agregare plachetara.

Aparitia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) și utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecții (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operații pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat in cazul in care activitatea ADAMTS 13<10% si sunt prezenti anticorpii anti-ADAMTS 13 la teste de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativa).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ și pTTD este considerată o urgență medicală, nu este recomandat să se aștepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomanda inceperea tratamentului pe baza semnelor și simptomelor clinice.

III. Tratament:

Doze:

Prima doză

Injecție intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor și continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Deși experiența privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecții intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecție subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu caplcizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificate clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reiniciat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitant cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

La pacienții cu coagulopatii

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienții cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.

La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale elective sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienți.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea hematologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.”

DCI COMBINATII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)

I. Indicație - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituție pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială și nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceeași doze.

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulți:

- controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceeași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicații:

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienții cu afecțiuni hepatic active, inclusiv pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatic ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatic ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vîrstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- Pacienții cu miopatie;
- Pacienții tratați concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecții bacteriene.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină și ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinația cu doză fixă în concentrația corespunzătoare.
- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în același moment al zilei;
- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.”

DCI COMBINATII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)

I. Indicații

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și care prezintă și una din următoarele afecțiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

II. Criterii de includere

Pacienți cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecțiuni:

- 1) Hipertensiune arterial esențială
și
- 2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:
 - Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),
 - Dislipidemie mixtă (tip IIb)
sau
 - Hipercolesterolemie familială homozigotă

si la care la care tensiunea arterială esențială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril și indapamidă administrate individual și concomitent, la aceeași doze ca și în combinația în doză fixă

III. Contraindicații

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienți
- Pacienții cu insuficiență renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min
- Pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticale ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticale ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vîrstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- Pacienții cu miopatie;
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată nefrata.

IV. Precauții și situații speciale

- La pacienți cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinație. La pacienții cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice și a potasemiei în timpul tratamentului
- La pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienții cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 se recomandă monitorizarea funcției hepatice și renale în timpul tratamentului
- La pacienții cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mică de rosuvastatină), deoarece prezența unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticale ale rosuvastatinei.

- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot crește concentrațiile plasmatiche ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir). Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină.

V. Administrare

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineața înainte de micul dejun. Înainte de a trece la combinatia in doza fixa, starea clinică a pacienților trebuie să fie controlată cu aceleași doze de substanțe active, administrate individual și concomitent. Doza aleasa trebuie să fie aceeași cu a componentelor individuale ale combinației administrate în momentul schimbării medicației.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active a combinației, indiferent de motiv (de exemplu, o afecțiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariția unei interacțiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficace.

VI. Monitorizare

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardioologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.”

DCI DUPILUMABUM

1. Dermatita atopica (D.A.) este o afectiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilarie dar poate debuta la toate grupele de varsta. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10-25% la copii și 2-4% până la 10% la adulți. D.A. este o afectiune multifactorială din care mentionăm mecanisme genetice (predispozitie ereditată), factori imunologici, afectarea funcției de bariera tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

2. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopica:

- forma usoara SCORAD < 25
- forma moderata SCORAD 25-40
- forma severa SCORAD ≥ 40

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afectiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluatează pe baza scorului DLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 4).
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidență. În cazul afectiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate pana in prezent in D.A. isi propun sa obtina remisiunea sau diminuarea leziunilor si sa reduca simptomatologia subiectiva până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unii terapii topice. Din aceste considerente si nu numai, medicația în D.A. trebuie sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topicală constituie o opțiune de tratament frecvent utilizata atat ca monoterapie in formele usoare cat si ca terapie adjuvanta in formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent daca vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfacatoare. Se poate utiliza atat PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cat si UVB cu banda ingusta. Aceste terapii se pot efectua atat in spital cat si in ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistematica actuala cu utilizarea de agenti biologici induce remisiuni de lunga durată si permite o calitate a vietii normală a pacientilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab – este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizeaza o actiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătăire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

6. Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacientii adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD \geq 25) de peste 6 luni

și

- DLQI \geq 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistémice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistémice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:

- corticoterapie sistemica
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicatii sau nu se pot administra terapiile clasice sistémice

sau

- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistémice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recadere rapidă

7. Consimtământul pacientului

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaratia de consimtamânt la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2).

8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicatii absolute (se vor exclude) :

1. Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
2. Antecedente de hipersensibilitate la dupilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germenii vii; (exceptie pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
4. Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicatii relative:

1. Sarcina și alaptare
2. Infecții parazitare (Helminth)
3. Simptome acute de astm,stare de rau astmatic,acutizari,bronhospasm acut etc
4. Afecțiuni insotite de eozinofilie
5. Infecție HIV sau SIDA
6. Afecțiuni maligne sau premaligne
7. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
8. Conjunctivita și cheratita
9. Orice alte contraindicatii relative recunoscute agenților biologici

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esentiale pentru detectarea cat mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se află în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se intrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistémice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definirii anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform

protocolului se poate reinitia terapia biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
4. monitorizarea mentinerii tintei terapeutice si a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei terapeutice (vezi 3.).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de initierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin urmatoarele de investitii:

Severitatea bolii	SCORAD si DLQI
Stare generala (clinica de simptomatologie si examen)	
Infectie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree, electroliti (Na^+ , K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonara
Alte date de laborator semnificativ	- dupa caz

2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranta terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la initierea terapiei cu agent biologic prin urmatoarele investigatii:

Severitatea bolii	SCORAD si DLQI reduse
-------------------	-----------------------

Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	<ul style="list-style-type: none"> - HLG, VSH
	<ul style="list-style-type: none"> - creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	-analiza urinii
Alte date de laborator semnificativ	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii)
Teste serologice	<ul style="list-style-type: none"> HLG, VSH
	<ul style="list-style-type: none"> creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea menținerii ţintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial - DLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne sugestive pentru: infecții, malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculic sau - IGRA	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na^+ , K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte date de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continua de medici din **specialitatea dermatologie-venerologie**. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în **Registrul Național de Dermatita Atopică**.

Anexa nr.1

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume și parafă medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifăți câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, întepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boala datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu?**

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiati sau rude?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa nr.2

Declarație de consumțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSUMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicitat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermatovenerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)
NUME
PRENUME

Medic: (completati cu majuscule)
NUME.....
PRENUME.....

Semnătura pacient:
Data: _ _ / _ _ / _ _

Semnătura și parafa medic:

Anexa nr.3

Fișă de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafă: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni sanguine - descrieți			

Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul intreruperii, reacții adverse*, ineficiență etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se incadrează la această categorie și nu justifică intreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemicе standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

--	--	--	--

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnatura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			

Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na^+ , K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		

2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		
---	--------------------	---------	--	--

IX. REACTII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intlege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boala sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | Necorespunzătoare |

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează cîteț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu** în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluiarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externe, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 4

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

(1) Prurit

(2) Morfologia și distribuția tipică:

Lichenificare flexurală la adulți

Eruptii faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii

(3) Dermatită cronică sau cu recăderi

(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

- (1) Xeroza
- (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
- (3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
- (4) IgE seric crescut
- (5) Vârstă precoce a debutului
- (6) Tendință spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
- (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
- (8) Eczema mamelonară
- (9) Cheilită
- (10) Conjunctivită recurrentă
- (11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan
- (12) Keratoconus
- (13) Cataractă subcapsulară anteroiară
- (14) Pigmentare periorbitară
- (15) Paloare facială, eritem facial
- (16) Pitiriazis alb
- (17) Pliuri anteroioare ale gâtului
- (18) Prurit induc de hipersudoratie
- (19) Intoleranță la lâna și solventi lipidici
- (20) Dermatita folliculară
- (21) Intoleranță alimentară
- (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
- (23) Dermografism alb și albire întârziată”

TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
4. Neoplasme neuroendocrine slab differentiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame / carcinoame scuamoase) G1-G3

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

Grad	Indexul mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocasională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumoră este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, și în tumorile neuroendocrine pancreatiche și intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografie abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu technetiu (dacă există simptomologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ¹¹C-5HTP sau ⁶⁸Gallium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu ¹⁸-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatică și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninii și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/ manifestări legate de sindromul funcțional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom, etc)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permite o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H₂; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secrete hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumorala (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofreqvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant** în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/-oxaliplatin/irinotecan, etc)

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapeutic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplastice, dar și pentru TNE pancreatic G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorala.
Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatică și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volum tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienții inclusi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE +/- marker specific pentru TNE pancreatică și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezintă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;
2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)
3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).
4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonină serică +/- 5-HIAA urinar).
5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorala
6. Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secrete hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonină serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstrați în masa tumorala.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

- a. 1+2 sau 1+3 sau 1+6
- b. 4
- c. 5

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcțional
- b. markeri serici: cromogranina A, serotonină, 5-HIAA sau specific
- c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

Prima evaluare se efectuează după 3-6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3-6 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmatic ale markerilor hormonali
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-entero-pancreactice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Înțînd cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicală, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant

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

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei-șase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de compliantă la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.”

DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârstă de cel puțin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT :

A. Criterii de includere:

- infecție respiratorie cu *Pseudomonas aeruginosa* la un pacient cu fibroza chistica.
- vârstă peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulți și copii cu vârstă de cel puțin 6 ani : 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cat mai apropiat de 12 ore.

Notă : Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Inițierea terapiei se face astfel:

- în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu *Pseudomonas aeruginosa* , în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcție de care se ia decizia ulterioară.

Mod de administrare: Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparține medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate
- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului și familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt următe și alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:
 - Mucolitice inhalatorii
 - Bronhdilatatoare cu administrare inhalatorie
 - Fizioterapie toracică
 - Alte medicamente cu administrare inhalatorie

- Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecție/infectie acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infectia cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obținut cultura negativă și starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- se recomandă precauție în administrarea la pacientii cu patologie renala, cu tulburari de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase , sensibilizări cunoscute la aminoglicoizide, miastenia gravis, Parkinson , porfirie
- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potențial nefrotoxic sau neurotoxic, ca aminoglicoizidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanțele curariforme, trebuie evitată.
- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină și
- claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacina și ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauție la pacienții diagnosticați cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vîrstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm și tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agoniști, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicație posibilă în fibroza chistică și este mai frecventă la adulți. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienții cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obținute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.

Suprainfecție micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecții micotice orale pe durata tratamentului .

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbție transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudență când se administrează colistimetat de sodiu la pacienți cunoscuți ca fiind predispuși la reacții adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAȚII

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienți.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/ CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfîrșitul celor 6 luni de la inițierea medicației , prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistență a infecției, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu alta medicatie antibiotică inhalatorie . Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6-9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile , iar în prezența acestora , se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacțiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii și alaptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului și a părintilor de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, coordonatori desemnați ai centrelor de Fibroză Chistică/Mucoviscidoză, și poate fi

continuat de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.