



# MONITORUL OFICIAL

## AL

# ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 541 bis

PARTEA I  
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 2 iunie 2022

### SUMAR

#### Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.462/347/2022 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora .....

3-92

# ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
Nr. 1.462 din 27 mai 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
Nr. 347 din 31 mai 2022

## ORDIN

**privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora\*)**

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 8.791 din 27.05.2022 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 1.768 din 30.05.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

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

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

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

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

**Art. I.** — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. II.** — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,  
**Alexandru Rafila**

p. Președintele Casei Naționale  
de Asigurări de Sănătate,  
**Adela Cojan**

\*) Ordinul nr. 1.462/347/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 2 iunie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ**MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI****la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021**

- 1. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 316 se introduc 7 noi poziții, pozițiile 317 - 323, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
317	B01AC27	SELEXIPAGUM
318	B06AC05	LANADELUMABUM
319	C03XA01	TOLVAPTAN
320	J02AB02	KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)
321	M09AX10	RISDIPLAMUM
322	R03AL09	BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM
323	R03AL11	FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM

**2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM**

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

1. În monoterapie:

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

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

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

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

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

3. În terapie orală triplă

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

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

**II. Doze**

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

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

**III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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

- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
  3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
  4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### **IV. Contraindicații**

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

#### **V. Precauții**

- Retenția hidrică și insuficiență cardiacă.
- Monitorizarea funcției hepatice.
- Tulburări oculare.
- Creșterea greutatei corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.
- Anemia.
- Hipoglicemia.
- Tulburări osoase.
- Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.
- Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

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

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

**3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM**

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

- sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

**II. Doze și mod de administrare**

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

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

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

**IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

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

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.
3. Pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.
4. Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte, trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.
6. Copii și adolescenți: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.
7. Sarcina și alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

#### **VI. Efecte adverse:**

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

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

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

**4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)**

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

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

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

**II. Doze și mod de administrare**

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

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

**III. Contraindicații**

Combi-nația este contraindicată la pacienții cu:

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

**IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

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



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

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

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

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

1. Acidoza lactică
2. Funcția renală
3. Intervenția chirurgicală
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod
5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă
6. Monitorizarea funcției hepatice
7. Creșterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele
12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.
13. Combinația nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

#### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

- 5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (A10BD07): DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

Combinăția (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree - terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$  - terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

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

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

#### **III. Monitorizarea tratamentului:**

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

#### **IV. Contraindicații**

Combinăția (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

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

1. Generale. Combinăția (sitagliptină+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.
3. Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

- 6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BD08): DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

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

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformina administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformina sub o formă de comprimate separate
2. în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformina și o sulfoniluree.
3. în terapie în combinație triplă cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

**II. Doze și mod de administrare**

Adulți cu funcție renală normală (RFG  $\geq 90$  ml/min)

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

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:
  - Doza inițială de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.
- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:
  - Administrarea combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.
- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:
  - Dozele de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin+Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.
- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

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

### Grupurile speciale de pacienți

#### Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

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

#### Insuficiență renală

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

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG  $< 60$  ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

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

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60 - 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg	Fără ajustarea dozei. Doza maximă de 100 mg/zi
Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.		
45 - 59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30 - 44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
$< 30$	Metformina este contraindicată	

#### Insuficiență hepatică

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

#### Copii și adolescenți

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

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

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

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

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc,
  - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
  - infarctul miocardic recent,
  - șocul.
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

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

##### Generalități

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

##### Acidoză lactică

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

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

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

##### Administrarea de substanțe de contrast iodate

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

**Funcția renală**

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

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie tratați cu combinația vildagliptină+metformină.

**Monitorizarea enzimelor hepatice**

Testele funcției hepatice(TFH ) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare sau la pacienții care dezvoltă semne sugestive de disfuncție hepatică, se întrerupe tratamentul.

**Boli cutanate**

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

**Pancreatită acută**

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

**Intervenții chirurgicale**

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

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

**7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

Combinăția (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

**II. Doze și mod de administrare**

Doza din combinația (saxagliptină+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

**IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

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

**Generale:** Combinăția (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită:** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală:** Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții ce au concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici.

Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

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



**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

**8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. Indicații terapeutice**

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

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

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

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

**III. Doze și mod de administrare**

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

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

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

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

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

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

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

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

*3.3. Categoriile speciale de pacienți*

*A. Insuficiență renală*

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

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

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

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

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

#### *B. Insuficiență hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *C. Vârstnici (≥ 65 ani)*

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

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

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

### **V. Contraindicații**

Combinația Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
  - Deshidratare.

- Infecție severă.
- Șoc;
- Afecțiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
- Insuficiență cardiacă sau respiratorie.
- Infarct miocardic recent.
- Șoc;
- Insuficiență hepatică;
- Intoxicație acută cu alcool etilic, etilism.

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

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

### 6.2 Acidoză lactică

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

### 6.3 Funcția renală

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

#### *Monitorizarea funcției renale*

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și anual după aceea.
- În cazul unei funcții renale cu valori ale RFG <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 depleție volemică, și/sau hipotensiune arterială

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

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

### 6.5 Cetoacidoza diabetică

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

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

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

### 6.7 Infecții ale tractului urinar

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

### 6.8 Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

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

### 6.9 Amputații ale membrelor inferioare

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

### 6.10 Intervenție chirurgicală

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția că funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

- 9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

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

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

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

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

#### **IV. Contraindicații**

Combi-nația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

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

##### **Generale**

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

##### **Pancreatită acută:**

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

### **Monitorizarea funcției renale**

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală. Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație - saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie inițiat la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.
- Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

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

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

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

### **Cetoacidoza diabetică**

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

**10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 30 cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,
2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,
3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina - când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

**II. Doze și mod de administrare**

În condițiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineața și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineața.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informații suplimentare privind populațiile speciale

**Vârstnici ( $\geq 65$  ani)**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

**Insuficiență renală**

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

**Insuficiență hepatică**

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST)  $> 3$  x limita superioară a valorii normale (LSVN)

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

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



#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

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

##### **Insuficiență hepatică**

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST  $> 3 \times$  LSVN.

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de  $3 \times$  LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

##### **Insuficiență cardiacă**

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

##### **Pancreatită acută**

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

##### **Hipoglicemie**

La pacienții cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

##### **Boli cutanate**

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerarea.

##### **Generale**

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

**11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 31 cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

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

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

3. în terapie combinată, în asociere cu insulină și metformin, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

**II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

**IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

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

**Generale**

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

**Pancreatită.**

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

**Insuficiență hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

**12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 32 cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

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

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni.

2. în terapia triplă:

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.

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

**II. Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu EXENATIDUM poate fi inițiat:

- Cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.
- sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

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

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

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

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

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

**III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Monitorizarea tratamentului:

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

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### **V. Precauții**

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 μg la 10 μg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.
6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

#### **VI. Reacții adverse**

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

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

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

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

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

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

**13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 33 cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 33 cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM**

**I. Indicații**

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

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

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

Terapie triplă asociată la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin și sulfoniluree sau metformin și tiazolidindionă sau metformin și insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

**III. Doze și mod de administrare**

**1. Doze**

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

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

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

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

**Asocierea cu insulina**

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

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

### **La Grupe speciale de pacienți**

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

### **2. Mod de administrare**

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

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

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

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

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

### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți
- Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți. Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree. Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea 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.
- Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.
- Deshidratarea: La pacienții tratați cu liraglutid au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu 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. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.
- B.** Warfarina și alți derivați cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvenței a INR după inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici.
- C.** Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepționale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.

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

#### **Sarcina**

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Liraglutid trebuie întrerupt.

#### **Alăptarea**

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

#### **Fertilitatea**

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilității.

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

Liraglutid nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

### **Reacții adverse**

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate la utilizarea Liraglutid

Aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice		
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie  Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee  Amețeli			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greață  Diaree	Vărsături  Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale Insuficiență renală acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la locul de injectare		Febră	
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei*) Valori crescute ale amilazemiei*)			

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

### Hipoglicemia

Hipoglicemia severă poate apărea mai puțin frecvent și a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.

### Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puțin un episod de greață și cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză; frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min și respectiv 30 - 59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

### Reacții adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem ușor, erupție la locul de injectare; aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacții alergice: Reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

### Supradozaj

La doze mari (72 mg) au fost semnalate greață severă, vărsături și diaree dar nu și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

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

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

**14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. Indicație:**

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

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

1. Dublă terapie:

Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară,

2. Tripla terapie:

- a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și pioglitazona la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și ISGLT2 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- d. Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

**III. Doze și mod de administrare**

Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.

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

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.

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

Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârsta > 75 de ani este foarte limitată iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

**Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată  $< 90$  și  $> 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal ( $< 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.

**Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

**IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

**V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**VI. Atenționări și precauții speciale**

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

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienților cu insuficiență renală deoarece aceste evenimente (greață, vărsături, și/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcției renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

**Pancreatită acută**

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia.

**Hipoglicemie**

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

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

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

**15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Asocierile de medicamente antidiabetice sunt:

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

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1mg/saptamanal semaglutidum ulterior

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

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

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

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

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

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

Nu se pot administra concomitent forma orală și forma injectabilă.

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

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

Doze și mod de administrare

#### DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

##### Doze

Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

##### Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

##### Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.



## DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

### Doze

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

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

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

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

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

### Doză omisă

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

### Mod de administrare

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

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

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

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

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

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, și anume medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte și în baza parametrilor clinici și paraclinici. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificari ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiența cât mai bun.

### III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

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

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

#### *Efecte gastrointestinale*

Utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

#### *Pancreatită acută*

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

#### *Hipoglicemie*

Pacienții tratați cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidum.

#### *Retinopatie diabetică*

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conținutul de sodiu

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

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

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

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

Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani este limitată.

*Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

*Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.

*Copii și adolescenți*

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

**V. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

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

**16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. Indicație:**

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

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

1. Dublă terapie:

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

2. Tripla terapie:

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

**III. Doze și mod de administrare**

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## VI. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

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

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

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

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

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $\geq$  60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

<sup>\*)</sup> Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

### 3. Insuficiență hepatică

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

### 4. Vârstnici

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

### 5. Copii și adolescenți

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

## VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

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

**17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. Indicații:**

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

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

1. Dublă terapie:

- a. Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- c. Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

- a. Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. 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 hipoglicemizante menționate anterior iar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă se recomandă aceeași doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

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

**V. Contraindicații.**

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

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

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rată de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi inițiată la pacienții cu RFG  $\geq 25$  ml/minut. Datorită experienței limitate, inițierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 25$  ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG)

<45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.

- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea dozei inițiale de 5 mg și în funcție de toleranță, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum și se instituie tratamentul specific acesteia.

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

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

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

**18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 38 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 38 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM**

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

A. Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni.

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate.

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

**II. Doze și mod de administrare**

**Doze**

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 μg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 μg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 μg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

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

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



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

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

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

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

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

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:
  - a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
  - b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
  - c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

#### **1. Pancreatită acută**

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

## 2. Afecțiuni gastro-intestinale severe

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

## 3. Insuficiență renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.

## 4. Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree- împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

## 5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

## 6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

## 7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

## 8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

### Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

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

## 11. Hipoglicemia

**VI. Reacții adverse**

1. Hipoglicemie
2. Tulburări gastro-intestinale
3. Reacții la nivelul locului de injectare
4. Reacții alergice. Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.
5. Frecvența cardiacă. A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 μg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

**Supradozaj**

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

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

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

**19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 316 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM**

**I. Indicații terapeutice**

Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA II-III, ca tratament asociat la pacienții controlați insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) și/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)

**II. Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăților europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
1. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator
4. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
2. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP Cronică Postembolică;
5. test de mers 6 minute;
6. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
7. Testare BNP sau NTproBNP;
8. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

**III. Criterii de includere:**

1. Etiologie:
  - a. HTAP idiopatică / familială
  - b. HTAP asociată colagenoze
  - c. HTAP persistente la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Tratament vasodilatator:
  - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
  - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la celălalt vasodilatator pulmonar

- c. Pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)
3. Pacienți cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaționale actuale, astfel cu cel puțin doi din următorii parametri: distanța la test de mers 6 min < 440m, NTproBNP > 300pg/ml, clasa funcțională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriul drept > 8mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>

#### IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stang (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclina (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu selexipag
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la selexipag

#### V. Tratament: doze și monitorizare

1. Inițierea tratamentului cu selexipag
  - a. Doza inițială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi
  - b. Doza se crește cu câte 200 micrograme de două ori pe zi la interval de cel puțin o săptămână cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu și se remit sub medicație simptomatică.
  - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
2. Doza de întreținere
  - a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi
3. Situații speciale
  - a. Administrare împreună cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox și teriflunomida) se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi
  - b. Insuficiența hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza inițială va fi de 200 micrograme pe zi și crescută cu câte 200 micrograme pe zi până la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei
  - c. Insuficiența renală ușoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficiența renală severă (RFGe < 30ml/min și 1,73m<sup>2</sup>) nu este necesară modificarea dozei inițiale dar necesită prudență la creșterea dozelor.
4. Oprirea tratamentului cu selexipag
  - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu selexipag
  - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu selexipag în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
  - c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie

### 5. Contraindicații

- a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
- b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienți
- c. Boala coronariană severă precum angina pectorală instabilă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
- d. Aritmii severe
- e. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 3 luni
- f. Utilizare inhibitori puternici CYP2C8 (ex. gemfibrozil)
- g. Boala pulmonară veno-ocluzivă

### VI. Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

**20. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 317 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM**

**1. Indicații terapeutice**

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

**Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

**2. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

### **3. Criterii de includere în tratament**

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomadarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

### **4. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

### **5. Mod de administrare**

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatic active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatic cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinină este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatic și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, medicul curant va nota în fișa pacientului numărul lotului după fiecare administrare; dacă administrarea se face la domiciliu, pacientul se va prezenta cu flaconul/flacoanele administrat/e la următoarea rețetă.



**6. Doze:**

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

**Observație!**

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

**7. Prescriere și monitorizarea tratamentului**

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, genetician, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.”

**21. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 318 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN**

**Introducere**

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, oprirea și monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală genetică și a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de nașteri. În România prevalența estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea și expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor și pierderea progresivă a funcției renale.

Pacienții cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică și variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutație a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutație a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0.1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutațiile de tip truncat sunt mai frecvente și se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluția naturală a bolii pentru majoritatea pacienților prezintă o etapă inițială de hiperfiltrare, în care funcția renală se menține la valori normale, iar odată cu pierderea a  $\geq 50\%$  din nefronii funcționali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de  $\sim 60$  de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienții au fost divizați în două mari categorii, în funcție de evoluția către necesitatea de substituție a funcției renale: evoluție lent progresivă și rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici și paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluția mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final și pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacțiunea complexă dintre acești factori prognostici influențează dezvoltarea și rata de creștere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălțime și vârstă (clasificarea Mayo) și rata de declin a funcției renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociați cu severitatea și evoluția rapidă a BPRTAD:

Categorie factor prognostic	Tip factor prognostic
<b>Demografici</b>	Genul masculin
<b>Genetici</b>	Mutația genei PKD1 Tip mutație: truncată Istoric familial de BCR în stadiul final $\leq 55$ ani
<b>De mediu</b>	Fumatul Dietă hiperproteică Aport scăzut de lichide
<b>Clinici</b>	Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecțiile multiple de tract urinar $< 35$ ani Debut HTA $< 35$ ani Obezitatea Episoade de injurie acută a rinichiului
<b>Paraclinici</b>	Proteinuria $> 1$ g/zi Nivel $\uparrow$ al copeptinei Volum total renal mare ( $\geq 600$ cm <sup>3</sup> /m) Flux sangvin renal $\downarrow$

Abrevieri: PKD- polycystic kidney disease; BCR- boală cronică de rinichi; HTA- hipertensiune arterială;  $\uparrow$ - crescut;  $\downarrow$ - scăzut;

Identificarea pacienților la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienților bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR și a tratamentului simptomatic sau al complicațiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii și degradarea funcției renale.

### I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și a insuficienței renale în BPRTAD, la pacienți adulți cu BCR stadiile G1-G3 la inițierea tratamentului și dovezi de evoluție rapid progresivă a bolii.

### II. Criterii pentru inițierea tratamentului

#### 1. Criterii de includere

##### A. Vârsta peste 18 ani

**Nota:** la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

##### B. Diagnostic de BPRTAD [19]

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

- Pentru pacienții cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);
- Pentru pacienții fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puțin 10 chisturi, cu dimensiuni  $\geq 5$ mm, pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

Vârsta (ani)	Criteriile imagistice de diagnostic ale BPRTAD	
	Istoric familial pozitiv	Istoric familial absent/necunoscut
15-39	≥3 chisturi (total)	≥10 chisturi (≥5 mm) în fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică)
40-59	≥2 chisturi în fiecare rinichi	
≥ 60	≥4 chisturi în fiecare rinichi	

Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetri;

### C. BCR stadiile G1-G3 (G3a și G3b)

- Se recomandă inițierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienții cu RFGe  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadiile G1-G3);
- Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

### D. Formă rapid progresivă a bolii

Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza *criteriului imagistic sau* a celui legat de *funcția renală*.

#### Criteriu imagistic

- Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilității tratamentului cu Tolvaptan.
- În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălțime și vârstă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis, fără substanță de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lățimii, înălțimii, lungimii în plan sagital și în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuație elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>.
- Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă și morfologie tipică (1C, 1D, 1E).
- Pentru pacienții cu ax lung al rinichilor > 16.5 cm, identificat ecografic, și vârsta < 45 de ani este necesară confirmarea/infirmarya formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălțime și vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a limita posibilitatea excluderii pacienților tineri cu ax lung < 16.5, dar formă rapid progresivă, dar și pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienților cu forme lent progresive.

#### Criteriul funcției renale.

- Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei și a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGe dacă:
  - Există un declin susținut al RFGe cu  $\geq 2.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puțin 5

valori ale creatininei și RFGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puțin 1 determinare pe an, timp de 3 ani și condiția ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru inițierea tratamentului cu Tolvaptan.

- Există un declin susținut al RFGe cu  $> 5\text{ml/min/1.73m}^2$  pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puțin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.
- În situația în care pacientul îndeplinește criteriul funcției renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alți factori de risc ce pot influența declinul RFGe [proteinurie  $\geq 1$  g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecțiuni vasculare (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicație cu potențial nefrototoxic] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă ( clasele Mayo 1C-1E).

## 2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplică anterior inițierii Tolvaptanului și se adresează situațiilor în care medicament nu și-a dovedit eficiența sau în cazul în care acesta este contraindicat.

**A. Vârsta  $< 18$  ani sau  $\geq 56$  de ani\***

**B. Forma atipică de BPRTAD ( clasă Mayo 2)**

**C. BCR stadiile G4-G5 ( inclusiv dializă și transplant)**

**D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A și 1B)**

**E. Contraindicații (vezi contraindicații)**

---

\*la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

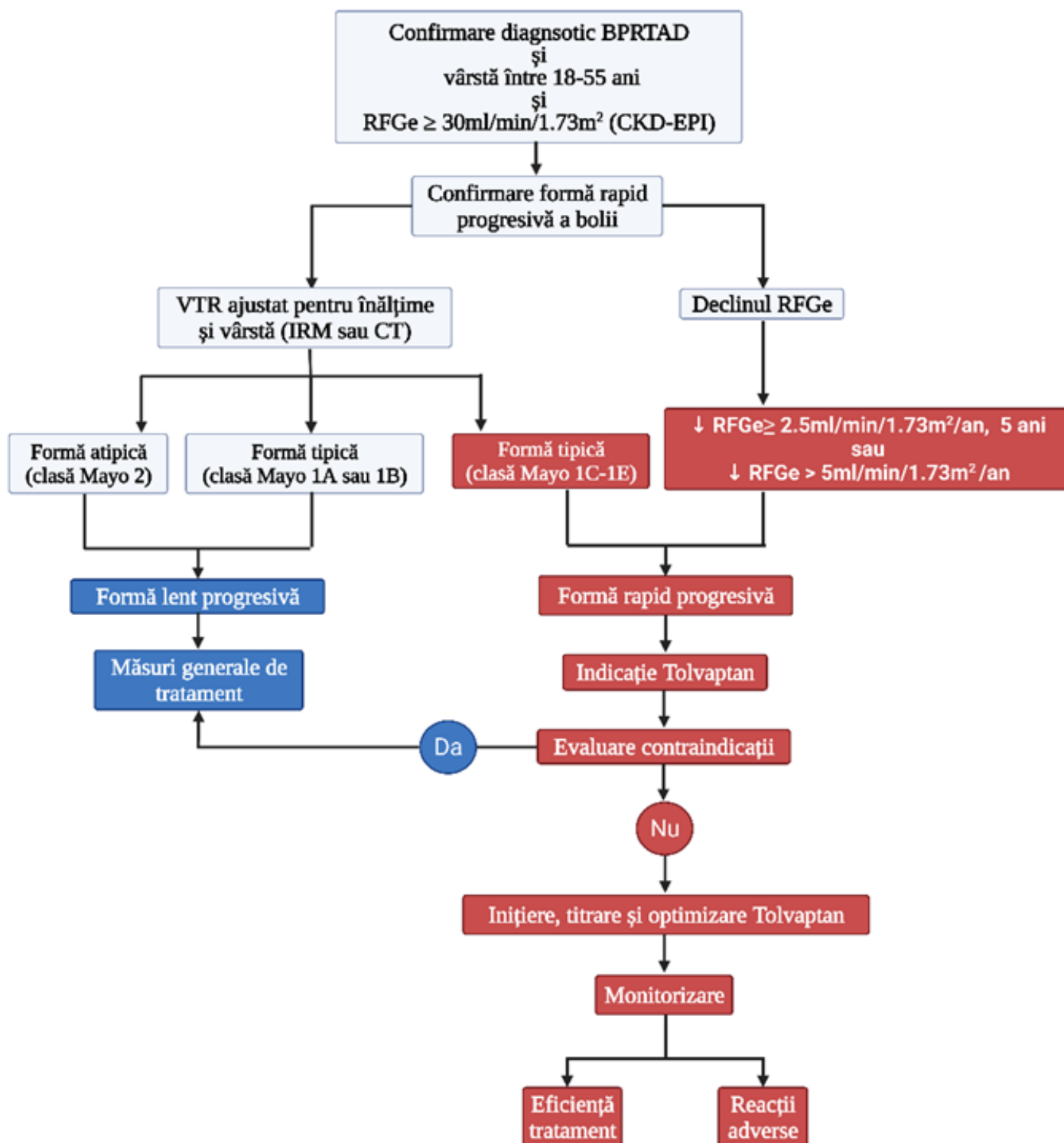


Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilității pentru tratamentul cu Tolvaptan și monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

### III. Tratament

#### 1. Medicament

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector și conector a nefronului distal. Prin blocarea acțiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare și a secreției fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creșterea volumetriei renale și încetinește progresia bolii cronice de rinichi la pacienții cu BPRTAD, oferind nefroprotecție. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

#### 2. Compoziția

Un comprimat conține substanța activă (Tolvaptan) și excipienți (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

#### 3. Doza și modul de administrare

- Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60mg, 90mg sau 120mg, în funcție de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineață fiind mai mare decât cea de după-amiază;
- Doza de dimineață este recomandat să se administreze cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8h distanță de doza de dimineață, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);
- Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

**Tabelul 3.** Doza și modul de administrare a Tolvaptanului:

Doza zilnică divizată	Doza zilnică totală	Mod de administrare
45mg + 15mg	60mg	<b>Doza I:</b> cu 30 minute înainte de masa de dimineață <b>Doza II:</b> cu sau fără alimente  <b>Interval între doze:</b> 8h
60mg + 30mg	90mg	
90mg + 30mg	120mg	

#### 4. Ajustarea dozelor

- Doza inițială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize ( 45 mg + 15 mg), prima priza de 45 mg administrată înainte de masa de dimineață, iar cea de a doua priză de 15 mg, administrată 8h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei inițiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puțin săptămânale, în funcție de tolerabilitate;
- În caz de intoleranță (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creșterea creatininei între 20-30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor și menținerea dozei mai mari în prima parte a zilei;

- Se recomandă menținerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;
- Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:

**Tabelul 4.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată ( 1 singură priză)
45mg +15mg	15mg
60mg + 30mg	30mg 15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată)
90mg + 30mg	30mg 15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată)

- În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucul de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menținându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

**Tabelul 5.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderați ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată ( 2 prize)
45mg +15mg	15mg +15mg
60mg + 30mg	30mg + 15mg
90mg + 30mg	45mg + 15mg

\* Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranță la ajustarea inițială.

## 5. Reacții adverse

- Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;
- Se recomandă informarea pacientului anterior inițierii tratamentului, cu privire la potențialele reacții adverse, frecvența apariției lor, impactul pe calitatea vieții și educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariția acestora.

**Tabelul 6.** Reacții adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

Tipul reacției adverse	Frecvența
Senzația de sete	44%
Poliuria	38%
Nocturia	29%
Polakiuria	23%
Polidipsia	10%
Citoliză hepatică	6%
Hipernatremie	4%
Sindrom de colestază	0.2%



#### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la benzazepină sau derivați de benzazepină ;
2. Valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan ;
3. Anurie;
4. Hipovolemie;
5. Hipernatremie;
6. Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete;
7. Sarcină ;
8. Alăptare;
9. Obstrucția necorectabilă a tractului urinar.

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

##### ***1. Hepatotoxicitate***

- Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) și a bilirubinei totale anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni și 4 săptămâni după inițiere, apoi lunar timp de 18 luni și ulterior, la fiecare 3 luni;
- Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hiperchromă sau icter);
- Nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienți cu citoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);
- Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcție de valoarea transaminazelor, dinamica lor și a simptomelor ( vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

##### ***2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia și aportul de apă***

- Se recomandă consilierea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția senzației de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puțin 2-3L/zi), potențialelor reacții adverse asociate și a impactului asupra calității vieții;
- Se recomandă informarea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât și al nicturiei;
- Este necesară informarea cu privire la orarul de administrare al celei de a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;
- Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicație ce influențează aderența la tratament: implementarea unei diete hiposodate (<2g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan ( mai ales a celei de a doua prize, daca nicturia este principala problemă);
- Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;
- Pacienții trebuie instruiți să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;

- Se recomandă monitorizarea regulată a greutateii corporale și a raportului seric creatinină/uree.

### 3. Hipernatremia

- Prezența hipernatremiei anterior inițierii tratamentului reprezintă o contraindicație de administrare a Tolvaptanului;
- Apariția hipernatremiei după inițierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creșterea aportului de apă și/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;
- Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.

### 4. Hiperuricemie

- Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie și risc de apariție a gutei prin scăderea excreției urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicație de oprire a medicamentului;
- Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

### 5. Patologie reno-urinară obstructivă

- Pacienții cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenție acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar și eventual evaluare ecografică.

## VI. Monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a eficacității terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienței Tolvaptanului asupra încetirii ratei de progresie a bolii. Deși, scăderea osmolalității urinare asociată cu prezența poliuriei și un nivel crescut al copeptinei serice ar putea reflecta aderența și răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).

La acest moment monitorizarea eficienței tratamentului se bazează pe evaluarea:

- ratei anuale de declin a RFGe observată față de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an
- ratei de creștere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

**Tabelul 7.** Recomandări generale de monitorizare

Tip monitorizare	Criterii și mijloace	Periodicitate
Generală	Examen clinic complet Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne și simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută.	Inițial și la fiecare reevaluare
	Educare pacienți pentru monitorizare volum urinar și greutateii corporale	Permanent
	Educare pacienți pentru monitorizare și raportare semne și simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie	Permanent
	Educare pacienți cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației	Permanent

<b>Analize de laborator</b>	Creatinină, RFG <sub>e</sub> , acid uric, raport creatinină/uree	Inițial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la inițierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni și ulterior la fiecare 3 luni
	AST, ALT, bilirubină totală	
	Sodiu plasmatic	
	Hemogramă	Variabil, în funcție de stadiul BCR sau de situația clinică
	Examen de urină: sumar ,sediment, proteinurie/24h	La fiecare evaluare
<b>Imagistică</b>	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	IRM sau CT abdomino-pelvin nativ	La fiecare 3 ani

Abrevieri: RFG<sub>e</sub>- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT-alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

## VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

### 1. Oprirea temporară:

- În cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor  $\leq 2$  ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creșterile semnificative ( $\geq 3$  ori LSVN) și/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT și AST se mențin  $< 3$  ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare, deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți;
- În contextul unor situații ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpirații profuze, aport limitat de lichide.
- Cu 24-48h anterior unei intervenții chirurgicale și reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;
- În situația creșterii creatininei serice cu  $> 30\%$  din valoarea de bază.
- De menționat faptul că este obligatorie educarea pacienților cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației.

### 2. Oprirea definitivă:

- ALT sau AST  $> 8$  ori LSVN;
- ALT sau AST  $> 5$  ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;
- ALT sau AST  $> 3$  ori LSVN și (BT  $> 2$  ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR]  $> 1,5$ );
- ALT sau AST  $> 3$  ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);
- Evoluția pacientului către BCR stadiul G5 (RFG<sub>e</sub>  $< 15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ );
- Anafilaxie la administrarea medicamentului.

## VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.”

**22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 319 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG) cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)**

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

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani la care intervenția chirurgicală nu a normalizat secreția de cortizol, preoperator la pacienții cu sindrom Cushing sever sau la pacienții la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune.

Sindromul Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipersecreție endogenă de cortizol și care netratată crește mortalitatea pacienților de 1,7-4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante care scad calitatea vieții pacienților și îi reduc supraviețuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

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

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili**

- a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate  
și
- b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puțin două teste pozitive din următoarele trei:
  - lipsa supresiei cortizolului seric  $< 1,8 \mu\text{g/dl}$  sau  $50 \text{ nmol/l}$  după testul de supresie la dexametazonă  $1\text{mg}$  overnight sau  $2\text{mg} \times 2$  zile
  - două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
  - pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00și
- c) Pacient aflat în una din situațiile următoare:
  - Postoperator, în condițiile persistenței hipercortizolismului
  - Preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing sever
  - Intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune datorită comorbidităților sau lipsei de localizare a tumorii

#### **2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului**

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

- a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puțin două măsurători)  
sau

- b) Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l)
- c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute și
- d) ACTH plasmatic
- e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar / suprarenale / alte localizări conform etiologiei)
- f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală
- g) Consultul cardiologic și EKG
- h) Evaluarea funcției hipofizare în cazul pacienților cu boala Cushing

### 3. Criterii de excludere

- a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere
- b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)
- c) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
- d) Medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V-Atenționari și precauții speciale)
- e) Sarcină și alăptare
- f) Prolungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

## III. Tratament

Tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.

Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de a doua linie, fiind rezervat pacienților la care intervenția chirurgicală nu a reușit vindecarea sindromului Cushing. La pacienții cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală și gonade prin inhibiția enzimei de clivaj a lanțurilor laterale ale colesterolului, 17 α hidroxilaza, 17,20 liaza și 11-β hidroxilaza, scăzând rapid producția și secreția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect și asupra celulelor corticotrofe la pacienții cu boală Cushing, inhibând secreția de ACTH, efect sugerat de studii in vitro și studii in vivo la șoareci.

### 1. Doze inițiere

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.

### 2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;

- O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreținere a fost între 600 mg/zi și 800 mg/zi;
- După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni;
- În cazul apariției insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)

#### **V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)**

- Monitorizarea funcției hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcției suprarenale - insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepție - femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută.
- Potențială interacțiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la inițierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat

- Atenționare cu privire la excipienți – lactoză pentru pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

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

### **1. Monitorizarea funcției suprarenale**

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea țintă și este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3-6 luni.
- Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

### **2. Monitorizarea funcției hepatice**

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline și bilirubinei trebuie efectuată:
  - săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
  - apoi lunar timp de 6 luni
  - săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

### **3. Monitorizarea intervalului QTc**

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicațiilor clinice.
- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

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

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul trebuie inițiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat și de medicul endocrinolog din teritoriu.”

**23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 320 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM**

**Definiția afecțiunii**

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

**I. Indicație terapeutică**

Risdiplam este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste (minim 2 luni), cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, cu una până la patru copii ale genei SMN2.

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

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în managementul pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu risdiplam.

Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

**II.A. Criterii de includere în tratament**

**Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2 și Tip 3**

**a. Obiectivele tratamentului**

Creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menținerea funcției motorii și ameliorarea funcției respiratorii, (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente).

**b. Criterii de inițiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu risdiplam pacienții care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- diagnostic clinic de AMS fenotipurile 1, 2 sau 3
- confirmarea genetică a bolii prin prezența unei mutații (deleții) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.
- existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți cu vârsta de două luni și peste.
- existența acordului informat al pacientului/ reprezentanților lui legali

**SAU UNUL DINTRE**

- pacienți simptomatici care au fost inițiați pe tratamentul cu risdiplam în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanță.
- pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător,



reactii adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam  $\geq 4$  luni de la ultima injectare cu nusinersen.

## II.B. Criterii de excludere

### Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situații:

- pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen.

## III. Tratament

Risdiplam este un modulator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutațiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.

Deficitul de proteină SMN funcțională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori și slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

### Doze și algoritm de administrare

Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcție de vârstă și greutatea corporală

### Vârsta și greutatea corporală Doza zilnică recomandată

Vârsta și greutatea corporală	Doza zilnică recomandată
Vârsta de 2 luni până la < 2 ani	0,20 mg/kg
Vârsta $\geq 2$ ani (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Vârsta $\geq 2$ ani ( $\geq 20$ kg)	5 mg

### Mod de administrare

Administrare orală.

Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijește despre modul în care se pregătește doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam **nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

Risdiplam trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringă pentru administrare orală.**

**Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală și pregătită o nouă doză.**

**Dacă soluția de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.**

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghițit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiți și are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.**

### **Ajustarea dozei administrate**

#### **Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă și se va administra următoarea doză, la ora programată obișnuită din ziua următoare.

**Dacă o doză nu este înghițită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă.** Doza următoare trebuie administrată la ora programată obișnuită.

#### **Vârstnici**

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

#### **Insuficiență renală**

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală.

#### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați și pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

#### **Sugari**

Siguranța și eficacitatea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

**Notă:** Pacienții tratați cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declarației de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (lista excipienților se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului).

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

#### **Potențială toxicitate embrio-fetală**

În studiile efectuate la animale a fost observată apariția toxicității embrio-fetale. Pacienții cu potențial reproductiv trebuie informați cu privire la riscuri și trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex feminin, și 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de inițierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil.

### **Efecte potențiale asupra fertilității masculine**

Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniția tratamentul, trebuie purtată o discuție despre strategiile de preservare a fertilității cu pacienții de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilității masculine nu au fost investigate la om.

### **Toxicitate retiniană**

Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

### **Utilizarea cu terapie genică pentru AMS**

Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică *SMNI*, nu a fost încă stabilit.

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

### **VI.I. Monitorizarea pacientului**

#### **A. Pacienți cu AMS Tip 1**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fișei Inițiale și Fișei de follow-up.

#### **1. Date generale:**

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

#### **2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă .

#### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

**B. Pacienți cu AMS tip 2 sau 3**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluări motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**1. Date generale:**

- data apariției simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO) – pacienții pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

**VI.II. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului****A. Pacienți care nu au achiziționat poziția sezând fără sprijin:****a. Evaluarea funcției musculare**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei.

**Pacienții pediatrici (< 18 ani):**

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (ex. susține capul da/nu, stă în poziție sezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

**Pacienții adulți:**

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcției respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

**B. Pacienți care au achiziționat poziția sezand fara sprijin sau pacienții ambulanți****a. Evaluarea funcției musculare:**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei.
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcției respiratorii:**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
- spirometria ( $\geq 5$  ani)/ PCF: FVC și FEV1.

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului****VII.A. Generale:**

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.

Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, intarzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

**VII.B. Specifice****Pacienți cu AMS Tip 1**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

### **Pacienți cu AMS Tip 2 sau Tip 3**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament:

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).
  - La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >30 metri.
  - La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu >2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM).  
Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.
- 2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilație, > 21 de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

**Notă:** Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experiență în utilizarea lor.

### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- amiotrofia spinală.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții / părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru inițierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilității.
2. Eliberarea medicamentului se face prin intermediul farmaciilor cu regim de circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitățile neurologie pediatrică, pediatrie sau neurologie (pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani).
3. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.
4. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

**Centre acreditate în derularea programului național de boli rare- componenta P6.24  
amiotrofia spinală:****Centre pentru pacienții AMS pediatrici:**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie “Prof.Dr Alexandru Obregia” Bucuresti-Sectia Clinică de Neurologie Pediatria
- Spitalul Clinic pentru Copii “ Dr Victor Gomoiu” București- Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Dr Nicolae Robanescu Bucuresti
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca- Secția Clinică de Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu” Timișoara- Secția Clinică de Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu- Compartiment Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta- Compartiment Neurologie Pediatrica

**Centre pentru pacienții AMS adulți:**

- Institutul Clinic Fundeni- Sectia Clinica de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență Prof. Dr Agrippa Ionescu Balotesti- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Targu Mures- Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara- Secția Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic CF Timișoara- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta- Secția Clinică Neurologie.”

**24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 321 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM**

## **A. Astm**

### **I. Indicație terapeutică**

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

### **II. Diagnosticul de astm**

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului, Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm și a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20-30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat (F<sub>ENO</sub>) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

### **III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):**

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:
  - a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 3 luni
  - b) tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
  - c) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.



**IV. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

**V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopirioniu 87μg / 5μg / 9μg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

**VII. Întreruperea tratamentului**

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

**VIII. Contraindicații**

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

**IX. Medici prescriptori**

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

**ANEXA NR. 1****1. Definiții și abrevieri**

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:

- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

ACT = Asthma Control Test

ACQ = Asthma Control Questionnaire

**2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori**

Adulți (> 18 ani)			
Medicament	Doza zilnică (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetamid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

### 3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

#### a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2 - 3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări., fiind astfel între 5 și 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

## b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori De puține ori De câteva ori De multe ori De foarte multe ori Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0 1 2 3 4 5 6	Nu am avut simptome Simptome foarte slabe Simptome slabe Simptome moderate Simptome destul de grave Simptome grave Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc limitat/ă Foarte puțin limitat/ă Puțin limitat/ă Moderat limitat/ă Foarte limitat/ă Extrem de limitat/ă Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc Foarte puțină Puțină Moderată Destul de multă Multă Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori Puțin timp O perioadă moderată de timp Mult timp Cea mai mare parte din timp Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0 1 2 3 4 5 6	Deloc 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

## **B. BPOC**

### **I. Indicație terapeutică**

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

### **II. Diagnosticul**

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

### **III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)**

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
  - a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 – vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
  - b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

### **IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

### **V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu 87μg / 5μg / 9μg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

## **VII. Întreruperea tratamentului**

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

## **VIII. Contraindicații**

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## **IX. Medici prescriptori**

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

**ANEXA NR. 2****1. Definiții și abrevieri**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune

GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală

mMRC = modified Medical Research Council

CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

**2. Scale****A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

## B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
<b>Scorul Total</b>			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”



**25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 322 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM**

### **I. Indicație terapeutică**

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

### **II. Diagnosticul**

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

### **III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)**

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
  - a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din Anexa) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
  - b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

### **IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

## **V. Tratament**

Formoterolum + Glicopirionium + Budesonidum 5µg / 7,2µg / 160µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

## **VII. Întreruperea tratamentului**

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

## **VIII. Contraindicații**

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## **IX. Medici prescriptori**

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

## ANEXA

### 1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune

GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală

mMRC = modified Medical Research Council

CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

### 2. Scale

#### A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

## B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
<b>Scorul Total</b>			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”







---

---

**EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR**

---



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329  
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR  
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)  
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: [marketing@ramo.ro](mailto:marketing@ramo.ro), [www.monitoruloficial.ro](http://www.monitoruloficial.ro)

Adresa Biroului pentru relații cu publicul este:  
Str. Parcului nr. 65, intrarea A, sectorul 1, București; 012329.  
Tel. 021.401.00.73, e-mail: [concursurifp@ramo.ro](mailto:concursurifp@ramo.ro), [convocariaga@ramo.ro](mailto:convocariaga@ramo.ro)  
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

