

”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.

La pacienții la care se recomandă inițial tratament cu Dapagliflozin + Metformin 5mg/1000mg și la care este necesară reducerea dozei de metformin datorită toleranței reduse la metformin 2000mg/zi, se poate recomanda Dapagliflozin+Metformin 5mg/850mg.

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/850mg sau 5mg/1000mg.

3.1 Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie, metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat sau pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

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. Categori speciale de pacienți

A. Insuficiență renală

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.	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.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg..Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă .
< 30	Metformin este contraindicat.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozin la RFG < 25 ml/min nu este recomandată. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă .

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: 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

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.
- 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 dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții RFG < 45 ml/minut și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea.
- 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 anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

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

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație,

confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

6.7 Infecții ale tractului urinar

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

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției 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 diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat 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.”