”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM

I. Indicaţia terapeutică

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg și 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic la pacienți controlați insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

II. Criterii de includere/excludere

1. Criterii de includere in tratament
   - pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
   - în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
   - pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.
2. Criterii de excludere
   - pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
   - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
   - orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
   - insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2);
   - afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
   - afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
   - insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

III. Tratament

Mod de administrare

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei.

Doze

a) Adulți cu funcție renală normală (RFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

b) La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de combinaţia

Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.
Când combinaţia Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

c) *Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină*

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m^2. Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

RFGe [ml/min/1,73 m²] sau ClCr [ml/minut]	**Metformină**	**Empagliflozin**
≥60	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la <60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg.[a] Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.
30 până la <45	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg.[a] Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.[a]
<30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

[a]pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului 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 sau înainte de începerea

tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.
Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

IV. Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2);
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

V. Atentionari și precauții speciale pentru utilizare

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

Cetoacidoză diabetică(CAD)
Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave
Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Administrarea de substanțe de contrast iodate
Administrarea metforminei/combinatiei cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanțe de contrast iodate 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 cardiacă
La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, combinaţia Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

Risc de depleție volemică

Se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează , combinaţia Empagliflozinum + Metforminum și prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinaţia Empagliflozinum + Metforminum .

Infecții ale căilor urinare

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienții vârstnici combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauție.

Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA_{1c} la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”