”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM

I. Indicaţia terapeutică

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg)** este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg)** este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate

II. Criterii de includere/excludere

1. Criterii de includere in tratament

- La adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

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)
- Boala cronica de rinichi (RFGe < 45 ml/min/1,73 m^2), dializă
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc
- Pancreatită acută
- Insuficiență hepatică severă
- Sarcină, alăptare
- Copii, adolescenți

III. Tratament

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului combinației ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută pentru combinația ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.La initierea combinației ertugliflozin cu sitagliptin se va intrerupe administrarea separata a ertugliflozinei si/sau a sitagliptinei.

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu combinația ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze din combinația ertugliflozin+sitagliptin în aceeași zi.
Mod de administrare
Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente, indifferent de concentratia recomandata.

IV. Contraindicații
Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții produsului.

V. Atentionari și precauții speciale pentru utilizare

Pancreatită acută
Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinaţiei **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** şi alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipotensiune arterială/Depleție volemică
Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Este posibil ca după inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor. În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

Cetoacidoză diabetică
În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți

(DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

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

Amputații la nivelul membrelor inferioare.
În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Insuficiență renală
Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau persistenței ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

Infecții genitale micotice
Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice.În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumcișsi au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice.Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Infecții ale tractului urinar
Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin**.**

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacţii de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem şi afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

Pemfigoid bulos
În cazul în care este suspectată apariția acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri.

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

Sarcina, Alăptarea
Nu trebuie utilizat

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice
Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:
- Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia Ertrugliflozinum + Sitagliptinum și periodic pe parcursul tratamentului
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min.

VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** 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.”