

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART**

### **I. Indicație terapeutică:**

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.

### **II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific**

#### 1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară inițierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obținerii controlului glicemic.

#### 2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **III. Tratament**

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală și insulină aspart, prandială, cu acțiune rapidă. 1 ml de soluție conține insulină degludec/insulină aspart\* 100 unități în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec și 1,05 mg insulină aspart).

Potența Combi-nației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unități. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

#### *Pacienții cu diabet zaharat de tip 2*

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinație cu medicamente antidiabetice orale, precum și în combinație cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.

Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienților și se administrează împreună cu mesele principale.

*Pacienții cu diabet zaharat de tip 1*

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

*Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei*

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

a) Doza inițială

*Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unități la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

*Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină.

Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinație cu insulină cu acțiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Trebuie ajustate dozele și momentul administrării insulinelor asociate cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

*Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combi-nație **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-și ajusteze doza în funcție de necesitățile individuale. În general, pacienții încep tratamentul cu același număr de unități folosit pentru insulina bazală.

*Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinație cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

## V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combi-nația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

### Insuficiență renală și hepatică

Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale

### Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea Combi-nației Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcție de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie utilizată cu precauție la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

### Sarcina

Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Combi-nației Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la femeile gravide.

### Alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Combi-nației (Insulinum Degludec + Insulinum Aspart) în perioada de alăptare.

### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combi-nație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combi-nația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidență mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii și adolescenți, în special la copiii cu vârste între 2 și 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu

anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

#### Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate și/sau întreruperea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienții care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie și, potențial, cetoacidoză diabetică. Afețiunile concomitente, în special infecțiile, pot conduce la hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

#### Reacții la nivelul locului de injecție.

La pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacții la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injecție, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală și tumefiere la nivelul locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

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

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, 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.

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

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** 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, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

## DCI INSULINUM DEGLUDEC

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

#### I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți , adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

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

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

#### III. Doze și mod de administrare

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

La pacienții cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienții cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

**Flexibilitatea** în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

#### Inițierea tratamentului.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.
- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

- Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

**a. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2.** Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

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

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

**b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.**

Pentru pacienții cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componente bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

## **Combinatii terapeutice**

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

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

## **Grupuri speciale de pacienți**

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

## **Mod de administrare**

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1 - 80 unități în trepte de câte o unitate.