

## **DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)**

### **”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 doza 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

Combi-nația (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

Combi-nația (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.”