

## **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego zawierającego metforminę**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny do kontrolowania poziomu glukozy (cukru) we krwi lub organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystywać insuliny. W 2010 roku choroba ta występowała u około 1 na 15 osób dorosłych w Europie. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 obejmują występowanie tej choroby u innych osób z rodziny, pochodzenie etniczne związane z podwyższonym ryzykiem (na przykład azjatyckie lub afrykańskie), wiek powyżej 40. roku życia, nadwagę lub otyłość, niski poziom aktywności fizycznej, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu.

U osób z cukrzycą typu 2 obserwuje się tendencję do występowania innych chorób w chwili rozpoznania, jak też większe jest ryzyko rozwoju stanów medycznych takich jak zaburzenia dotyczące układu krążenia, powikłania cukrzycy dotyczące narządu wzroku, jak też choroby nerek (Podsumowanie RMP dla preparatu Vokanamet, EMA, 2014).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Działanie metforminy polega głównie na hamowaniu wytwarzania glukozy w wątrobie oraz redukowaniu jej wchłaniania w jelicie; metformina jest dostępna w UE od lat 50.

Prospektywne, randomizowane badanie (UKPDS) wykazało długoterminowe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2 otrzymujących preparat metforminy o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po stwierdzeniu nieskuteczności diety. Zaobserwowano istotną redukcję bezwzględnego ryzyka jakichkolwiek powikłań związanych z cukrzycą w grupie metforminy w porównaniu z grupą diety oraz w porównaniu z połączonymi grupami samej pochodnej sulfonilomocznika oraz insuliny w monoterapii. Ponadto zaobserwowano istotną redukcję bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą, zgonu z dowolnej przyczyny oraz zawału mięśnia sercowego (ChPL, Formetic SR 500 mg, 750 mg, 1000 mg).

### **VI.2.3 Nieznane korzyści wynikające z leczenia**

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na podwyższone ryzyko wad wrodzonych. Gdy pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, zaleca się, aby nie leczyć cukrzycy metforminą. Ponadto, ze względu na brak dostępnych danych, chlorowodorku metforminy nie należy stosować u dzieci.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa**

#### **Istotne rozpoznane zagrożenia**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Nadmierne stężenie kwasu mlekowego we krwi (kwasica mleczanowa)	Stosowanie metforminy może być związane z nadmiernym poziomem kwasu mlekowego we krwi. Jest to bardzo rzadkie powikłanie (występujące u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów), ale może ono stanowić poważne zdarzenie, szczególnie jeżeli nie działają prawidłowo.	Ryzyko nadmiernego stężenia kwasu mlekowego we krwi można istotnie zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie czynności nerek u pacjentów przyjmujących metforminę, a także poprzez unikanie spożywania alkoholu. Monitorowanie czynności nerek jest szczególnie istotne u

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		pacjentów w podeszłym wieku.
Stosowanie poza wskazaniami	Metformina jest stosowana wspomagająco w odchudzaniu. Jest również pomocna w leczeniu objawów insulinooporności, przez co zmniejsza ryzyko cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia u kobiet z zespołem policystycznych jajników ( <i>ang. polycystic ovary syndrome, PCOS</i> ). Kontrolowane badania wykazały, że podawanie metforminy, zwiększa utratę masy ciała poprzez zmniejszenie uczucia łaknienia oraz stymulację poziomu insuliny w osoczu.	Metformina powinna być przepisywana tylko we wskazaniach terapeutycznych.

### Istotne możliwe zagrożenia

Nie stwierdzono.

### Brakujące dane

Zagrożenie	Co wiadomo
Dane na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży są ograniczone	Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na podwyższone ryzyko wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ leku na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu ani na rozwój dziecka po urodzeniu. Gdy pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, zaleca się, aby nie leczyć cukrzycy metforminą, lecz należy wówczas stosować insulinę w celu utrzymania glikemii na poziomie możliwie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego w celu zredukowania ryzyka wad wrodzonych u płodu.
Brak dostępnych danych na temat stosowania metforminy u dzieci	Ze względu na brak dostępnych danych, chlorowodorku metforminy nie należy stosować u dzieci.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

ZF Polpharma S.A. stwierdza, że chlorowodorek metforminy charakteryzuje się dobrze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym na podstawie wieloletnich doświadczeń porejestracyjnych. Obecnie nie określono celów dotyczących planowania dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z rozpoznanymi ważnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami oraz brakującymi informacjami. ZF Polpharma S.A. obecnie nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

### VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ZF Polpharma S.A. będzie nadal uważnie monitorowała wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa przy użyciu narzędzi dostępnych w rutynowym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych zawierających chlorowodorek metforminy.

## VI.2.7 Podsumowanie zmian dokonanych w Planie Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu

Wersja	Data (DLP)	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
PHVDRMP-104-16JUN2009	2009-06-16	<p><u>Ważne zidentyfikowane zagrożenia:</u></p> <p>Kwasica mleczanowa, zwiększona częstość występowania.</p> <p><u>Ważne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</p> <p>Obniżony poziom witaminy B<sub>12</sub>,</p> <p>Czasowa utrata kontroli glikemii z powodu stanów związanych ze stresem.</p> <p><u>Ważne brakujące informacje</u></p> <p>Nie stwierdzono.</p>	Pierwszy RMP opracowany dla produktów leczniczych zawierających chlorowodorek metforminy.
PHVDRMP-104-99-00-EN	2012-04-05	<p><u>Ważne zidentyfikowane zagrożenia:</u></p> <p>Kwasica mleczanowa.</p> <p><u>Ważne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Nie stwierdzono.</p> <p><u>Ważne brakujące informacje</u></p> <p>Dostępne dane na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży są ograniczone,</p> <p>Brak długoterminowych danych dotyczących wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie u dzieci.</p>	<p>Czasową utratę kontroli glikemii z powodu stanów związanych ze stresem uznano wcześniej za potencjalne zagrożenie, lecz pominięto je w aktualnej wersji, ponieważ ma ono charakter teoretyczny.</p> <p>Obniżony poziom witaminy B<sub>12</sub> pominięto w aktualnej wersji, ponieważ zaburzenie to nie jest istotne klinicznie.</p> <p>Zaburzenia sercowo-naczyniowe pominięto w aktualnej wersji, ponieważ wykazano korzystny profil metforminy w odniesieniu do układu krążenia.</p> <p>Ograniczone dane dostępne na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży oraz brak długoterminowych danych dotyczących wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie u dzieci uwzględniono w aktualnej wersji jako ważne brakujące informacje.</p>
PHVDRMP-104-99-02-EN	2014-06-02	<p><u>Ważne zidentyfikowane zagrożenia:</u></p> <p>Kwasica mleczanowa.</p> <p><u>Ważne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Nie stwierdzono.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Ograniczona ilość danych na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży,</p>	Wszystkie ważne zidentyfikowane zagrożenia i brakujące informacje wspomniane w poprzedniej wersji planu zarządzania ryzykiem uznano za ważne i uwzględniono w aktualnej wersji RMP.

Wersja	Data (DLP)	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
		Brak dostępnych danych na temat stosowania metforminy u dzieci.	
PHVDRMP-104-99-03-EN	2015-05-04	<p><u>Ważne zidentyfikowane zagrożenia:</u> Kwasica mleczanowa, Stosowanie poza wskazaniami.</p> <p><u>Ważne potencjalne zagrożenia</u> Nie stwierdzono.</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Ograniczona ilość danych na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży, Brak dostępnych danych na temat stosowania metforminy u dzieci.</p>	Plan Zarządzania Ryzykiem został zaktualizowany zgodnie z uwagami przedstawionymi przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Stosowanie poza wskazaniami zostało dodane do Ważnych zidentyfikowanych zagrożeń. Cały dokument został odpowiednio zaktualizowany.