

## **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Metformin SR Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

#### **Cukrzyca typu 2**

Na całym świecie zwiększa się liczba przypadków cukrzycy. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. International Diabetes Federation) prognozuje, że liczba osób żyjących z cukrzycą wzrośnie z 366 milionów w 2011 roku do 552 milionów w roku 2030. Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2, różni się znacznie u różnych grup rasowych i etnicznych. Ryzyko retinopatii (choroby siatkówki) i choroby nerek wydaje się być większe u osób rasy czarnej, rdzennych Amerykanów i Latynosów.

Cukrzyca typu 2 występuje najczęściej u osób dorosłych w wieku 40 lat lub starszych, a częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem. W rzeczywistości, jednym z powodów, dla których cukrzyca typu 2 staje się coraz bardziej powszechna, jest starzenie się społeczeństwa. Praktycznie wszystkie przypadki cukrzycy u osób starszych dotyczą cukrzycy typu 2.

Nie mniej jednak, dodatkowo, częstość występowania cukrzycy typu 2 rośnie szybciej u młodzieży i młodych dorosłych w porównaniu z innymi grupami wiekowymi. Choroba jest rozpoznawana coraz częściej u osób młodszych, szczególnie w wysoce podatnych na chorobę grupach rasowych i etnicznych oraz u osób otyłych. W niektórych rejonach u dzieci i nastolatków przed okresem pokwitania diagnozuje się więcej przypadków cukrzycy typu 2 niż typu 1.

Ważnym, podlegającym modyfikacji czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 jest siedzący tryb życia. Dane obserwacyjne oraz dane z badań klinicznych wskazują, że zaledwie 30 minut aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności dziennie może zmniejszyć częstość występowania cukrzycy typu 2.

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

#### **Cukrzyca typu 2**

W celu określenia skuteczności metforminy (w dawkach od 500 mg do 2 500 mg na dobę), przeprowadzono badanie z udziałem 451 pacjentów z wysokim stężeniem cukru we krwi (na czczo). Wykazano, że w celu obniżenia stężenia cukru we krwi, korzyści obserwuje się już przy zastosowaniu najniższej dawki (500 mg); nie mniej jednak metformina była najbardziej skuteczna przy zastosowaniu wyższych zalecanych dawek dobowych, a także dobrze tolerowana przez organizm we wszystkich dawkach. Działania niepożądane wystąpiły u 28% pacjentów przyjmujących metforminę i były to głównie zaburzenia układu pokarmowego, takie jak biegunka.

Metformina wydaje się być przydatną opcją terapeutyczną dla lekarzy, którzy chcą stosować leczenie doustne w celu kontrolowania stężenia glukozy we krwi.

### **VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia**

Na podstawie obecnie dostępnych danych, nie zostały zidentyfikowane braki w wiedzy na temat skuteczności leku w populacji docelowej, które uzasadniałyby prowadzenie dalszych badań skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Co więcej brak jest dowodów sugerujących, że wyniki leczenia byłyby różne w różnych podgrupach populacji docelowej, dla każdego ze wskazań, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka takie jak: wiek, płeć, rasa lub upośledzenie funkcji narządów.

## VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących kwestii bezpieczeństwa

### Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Obecny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Kwasica mleczanowa (wysokie stężenia kwasu mlekowego we krwi)	Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, ale ciężkim (z wysoką śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem, które może powstać w wyniku kumulacji metforminy w organizmie. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą występowały przede wszystkim u pacjentów z cukrzycą i znaczną niewydolnością nerek oraz u pacjentów z innymi związanymi czynnikami ryzyka.	Wszyscy pacjenci leczeni metforminą powinni porozmawiać z lekarzem, jeśli występują u nich skurcze mięśni z towarzyszącymi zaburzeniami układu pokarmowego, takimi jak: ból brzucha i ciężka astenia (osłabienie/utrata siły), ponieważ objawy te są charakterystyczne dla kwasicy mleczanowej.
Niewydolność wątroby	Stosowanie metforminy przez pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest wskazane.	Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni unikać stosowania metforminy.
Stosowanie metforminy przed planowanym zabiegiem chirurgicznym	Zaleca się odstawienie metforminy na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym przeprowadzonym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu lub wznowieniu żywienia doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.	Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem i przerwać stosowanie metforminy przed zabiegiem chirurgicznym.
Hipoglikemia (niskie stężenie cukru we krwi) w następstwie jednoczesnego stosowania innych leków przeciwcukrzycowych	Aby uniknąć hipoglikemii, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonylomocznika lub meglitynydy).	Podczas jednoczesnego stosowania metforminy z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, pacjent powinien zawsze przyjmować odpowiednią, wskazaną przez lekarza dawkę leku. Konieczne jest częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Hipoglikemia (niskie stężenie cukru we krwi) w następstwie jednoczesnego stosowania leków o wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (wpływające na współczulny układ nerwowy, który jest zaangażowany w wywoływanie stresu/odpowiedzi obronnych), włączając glikokortykosteroidy i sympatykomimetyki	Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki) muszą być stosowane z ostrożnością z powodu ich odwrotnego działania podczas przyjmowania metforminy.	Pacjenci powinni przedyskutować z lekarzem, jeśli potrzebują stosować produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i bezobjawowo. U pacjentów w podeszłym wieku dawkowanie metforminy powinno być dostosowane z uwagi na możliwe pogorszenie czynności nerek. Stosowanie metforminy u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) nie jest wskazane.	Konieczna jest regularna ocena czynności nerek. Klirens kreatyniny (ilość kreatyniny w moczu w stosunku do krwi) powinien być oznaczony przed rozpoczęciem leczenia a następnie regularnie podczas leczenia.
Stosowanie środków kontrastowych zawierających jod	Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może być przyczyną niewydolności nerek i powodować kumulację metforminy, a w konsekwencji sprzyjać kumulacji kwasu mlekowego we krwi.	Metforminy chlorowodorek należy koniecznie odstawić przed badaniem lub na czas badania, a leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po dokonaniu oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

#### Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając powód, dla którego rozważa się potencjalne ryzyko)
Nie dotyczy	Nie dotyczy

#### Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Stosowanie u dzieci	Metforminy w postaci tabletek o przedłużonym działaniu nie należy stosować u dzieci z powodu braku dostępnych danych.

#### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka.

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

Brak trwających i planowanych do przeprowadzenia porejestacyjnych badań bezpieczeństwa i skuteczności dla metforminy chlorowodoru.

#### **VI. 2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Główne zmiany do planu zarządzania ryzykiem

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
002 (Arrow)	18-06-2013	<p><i>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</i>                      Kwasica mleczanowa                      Jednoczesne stosowanie środków kontrastujących zawierających jod                      Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Ważne potencjalne ryzyka:</i>                      Jednoczesne stosowanie insuliny i innych doustnych leków przeciwcukrzycowych prowadzi do hipoglikemii.                      Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub zapalenie wątroby.</p> <p><i>Brakujące informacje:</i>                      Stosowanie u dzieci.</p>	Wersja początkowa
2.0		<p><i>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</i>                      Kwasica mleczanowa                      Niewydolność wątroby                      Stosowanie metforminy przed planowanym zabiegiem chirurgicznym                      Hipoglikemia w następstwie jednoczesnego stosowania innych leków przeciwcukrzycowych                      Hipoglikemia w następstwie</p>	Zostały włączone nowe ważne ryzyka dotyczące bezpieczeństwa.

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
		<p>jednoczesnego stosowania leków o wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, w tym glikokortykosteroidów i sympatykomimetyków</p> <p>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Jednoczesne stosowanie środków kontrastujących zawierających jod.</p> <p><i>Ważne potencjalne ryzyka:</i> Nie dotyczy.</p> <p><i>Ważne brakujące informacje:</i> Stosowanie u dzieci.</p>	