

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Sophamet przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Cukrzyca staje się współcześnie jedną z największych epidemii. Liczba chorych na cukrzycę stopniowo rośnie - w 1994 roku 110 milionów ludzi chorowało na cukrzycę, w 2000 roku było już 177 milionów chorych, natomiast w 2012 roku liczba chorych osiągnęła pułap 347 milionów. Rosnąca częstotliwość występowania cukrzycy jest związana przede wszystkim z cukrzycą typu 2. Choroba ta rozwija się powoli i często jej zdiagnozowanie następuje w momencie wystąpienia powikłań w postaci mikroangiopatii (retino-, neuro- oraz nefropatii), jak również makroangiopatii, choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych i obwodowych (WHO, 2012, Nathan, 1993). Wiadomo, że występowanie tej choroby jest związane z działaniem wielu niepożądanych czynników ryzyka - genetycznych i środowiskowych. Głównymi czynnikami ryzyka są otyłość, brak aktywności ruchowej, sposób odżywiania, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz niekorzystny profil lipidowy. Cukrzyca typu 2 jest również ściśle związana z zespołem metabolicznym (zespół odporności na insulinę). Każdy z czynników ryzyka ma swoisty mechanizm w patogenezie cukrzycy typu 2.

Metformina jest jednym z najczęściej przepisywanych leków przeciwcukrzycowych na świecie. W 2010 roku wystawiono ponad 48 milionów recept na różne generyczne formułacje metforminy.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Leczenie metforminą stanowi selektywne, patofizjologiczne podejście w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ poprawia obwodowe działanie insuliny, a przez to ogranicza odporność na insulinę. Zgodnie z ustalonymi zaleceniami dotyczącymi leczenia cukrzycy, metformina jest pierwszym lekiem z wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2 z towarzyszącą nadwagą lub otyłością.

Głównym celem leczenia cukrzycy typu 2 jest uzyskanie dobrej kontroli glikemii. Dlatego ryzyko wystąpienia i pogłębienia się powikłań zostaje znacząco ograniczone. Wykazano, że redukcja HbA_{1c} (współczynnik 3-miesięcznej kontroli glikemii we krwi) o 1% znacząco zmniejsza ryzyko wszystkich powikłań cukrzycy. Istnieją dane wskazujące, że podwyższenie wartości współczynnika HbA_{1c} powyżej 6,5% jest związane z ryzykiem makroangiopatii, natomiast powyżej 7,5% - mikroangiopatii. Dlatego celem leczenia cukrzycy typu 2 jest uzyskanie doskonałej kontroli glikemii - wartości współczynnika HbA_{1c} poniżej 6,5%. Dane z szeregu badań wskazują, że metformina znacząco poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 - znacząco zmniejsza wartość współczynnika HbA_{1c}.

Współczesne podejście do leczenia cukrzycy typu 2 wymaga nie tylko aktywnego leczenia podwyższonego stężenia cukru we krwi, ale również eliminacji wszystkich czynników ryzyka związanych z cukrzycą - podwyższonej masy ciała, podwyższonego ciśnienia tętniczego, niekorzystnego profilu lipidowego oraz podwyższonej krzepliwości krwi. Dostępne są dane z szeregu badań, w których metformina wpływała na wszystkie wskazane czynniki ryzyka i jej stosowanie prowadziło do zmniejszenia masy ciała, poprawy wskaźników lipidowych (cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy), obniżenia ciśnienia tętniczego krwi oraz nasilenia fibrynolizy. Oznacza to, że metformina wpływa nie tylko na kontrolę glikemii, ale

również na inne, specyficzne czynniki patogenezы cukrzycy typu 2, co jest dodatkową zaletą w stosunku do innych leków przeciwcukrzycowych.

Jeśli metformina jest stosowana właściwie, rzadko wywołuje działania niepożądane, z których najczęstszym jest rozstrój żołądkowo - jelitowy. Jednakże, w odróżnieniu od innych leków przeciwcukrzycowych, nie powoduje wystąpienia hipoglikemii, gdy jest stosowana w monoterapii.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami wynikającymi z leczenia

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, u kobiet w okresie ciąży lub u kobiet karmiących piersią.

VI.2.4. Podsumowanie zagrożeń dot. bezpieczeństwa

Ryzyka istotne, zidentyfikowane

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
Kwasica mleczanowa	<p>Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale ciężkim powikłaniem metabolicznym (związanym z wysoką śmiertelnością, jeśli nie zostanie podjęte natychmiastowe leczenie), do którego może dochodzić w wyniku nagromadzenia metforminy w organizmie.</p> <p>Rozpoznanie kwasicy mleczanowej należy wziąć pod uwagę w przypadku wystąpienia nieswoistych objawów, takich jak kurcze mięśni z zaburzeniami ze strony układu pokarmowego, takimi jak ból brzucha, wymioty oraz ogólne złe samopoczucie z towarzyszącym uczuciem silnego zmęczenia.</p> <p>Po tych objawach mogą pojawić się trudności z oddychaniem, niska temperatura ciała oraz utrata przytomności.</p>	W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy odstawić metforminę i natychmiast umieścić pacjenta w szpitalu.
Zapalenie wątroby	Istnieją pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach	Jeśli u pacjenta występują opisane objawy, należy odstawić metforminę i zwrócić

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
	badań oceniających czynność wątroby lub o zapaleniu wątroby ustępujących po odstawieniu metforminy.	się do lekarza. Problemy z wątrobą w wywiadzie stanowią przeciwwskazania dla leczenia metforminą.

Ryzyka istotne, potencjalne

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za ryzyko)
Nadwrażliwość oraz reakcje wywołane przez nietolerancję węglowodanów	Substancja czynna oraz pozostałe składniki produktu leczniczego mogą wywołać objawy reakcji alergicznej, takie jak zaczerwienienie skóry, świąd lub swędzącą wysypkę. Metformina jest nieodpowiednim lekiem dla pacjentów z nietolerancją cukrów z powodu obecności węglowodanów w tabletkach.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ostrymi lub przewlekłymi chorobami, stosującymi terapie lekowe, oraz jakimikolwiek innymi stanami związanymi ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej.	<p>Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, stężenie metforminy we krwi wzrasta, jeśli czynność nerek jest upośledzona. Dlatego, należy przeprowadzić badania laboratoryjne krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz następnie w regularnych odstępach czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, co najmniej raz w roku, - u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku. <p>U pacjentów w podeszłym wieku zaburzenia czynności nerek są częste i przebiegają bez objawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może ulec upośledzeniu, na przykład na początku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych lub diuretycznych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).</p> <p>Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy ograniczyć poprzez ocenę również innych czynników ryzyka, takich jak źle kontrolowana cukrzyca, długotrwałe głodzenie, niewydolność wątroby, odwodnienie, ciężka infekcja i każdy stan związany z nieodpowiednim dostarczaniem tlenu do tkanek (niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs).</p> <p>Donaczyniowe podawanie środków cieniujących na potrzeby prześwietlenia rentgenowskiego lub badania obrazującego może prowadzić do niewydolności nerek. Ta z kolei może powodować nagromadzenie metforminy w organizmie i w rezultacie rozwój kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w momencie, gdy badanie jest wykonywane, i wznowić jej podawanie nie wcześniej niż po 48 godzinach, ale dopiero po wykonaniu badań oceniających czynność nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.</p> <p>Metforminę należy odstawić 48 godzin przed planowym</p>

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za ryzyko)
	<p>zabiegiem chirurgicznym. Leczenie metforminą można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu chirurgicznym lub po rozpoczęciu żywienia doustnego i tylko po upewnieniu się, że czynność nerek jest prawidłowa.</p> <p>Ostre zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.</p> <p>Diuretyki, leki stosowane do usunięcia nadmiaru wody z organizmu poprzez nasilenie wydalania moczu mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej ze względu na działanie potencjalnie zaburzające czynność nerek.</p>
Jednoczesne stosowanie insuliny lub innych doustnych leków przeciwcukrzycowych	Metformina nie wywołuje hipoglikemii (zbyt niski poziom cukru we krwi), jednak zaleca się ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (takimi jak pochodne sulfonilomocznika i meglitynidyny).

Informacja brakująca

Ryzyko	Co jest wiadome
Stosowanie u dzieci i młodzieży	<p>Podczas kontrolowanych badań klinicznych trwających jeden rok nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrastanie i dojrzewanie. Nie ma danych dotyczących wpływu metforminy na te parametry w dłuższym okresie. W związku z tym zaleca się uważną obserwację dzieci leczonych metforminą pod kątem oceny jej wpływu na wymienione parametry; dotyczy to zwłaszcza dzieci w okresie poprzedzającym dojrzewanie. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży uczestniczyło tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania metforminy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.</p>
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	<p><u>Ciąża:</u> Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciążowa lub stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i zarodkowy, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy.</p>

Ryzyko	Co jest wiadome
	<p>Nie zaleca się stosowania metforminy u pacjentek planujących zajście w ciążę i będących w ciąży. Zaleca się natomiast stosowanie insuliny i dążenie do utrzymania stężenia glukozy w krwi na poziomie możliwie najbardziej zbliżonym do wartości prawidłowych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Jednak ze względu na ograniczoną ilość danych nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.</p>

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka z podziałem na zagrożenie dot. bezpieczeństwa

Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Planowane prace rozwojowe po wprowadzeniu do obrotu, (jeśli dotyczy)

Po wprowadzeniu do obrotu nie planowano żadnych badań.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem

Tabela 1. Historia istotnych zmian w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagrożenia dot. bezpieczeństwa	Uwagi
01	-	-	-