

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Gliclazide Zentiva, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą, w której wydzielanie insuliny przestaje być zależne od zmian stężenia glukozy we krwi. Powoduje to zwiększenie stężenia glukozy we krwi, czemu towarzyszą następujące objawy: zwykle nadmierne i częstsze oddawanie moczu, wzmożone pragnienie, utrata masy ciała i zmęczenie.

Duże spożycie cukru wraz z nieleczonym niedoborem insuliny może doprowadzić w rzadkich przypadkach do śpiączki (śpiączka hiperosmotyczna).

Duża masa ciała lub otyłość świadczą zazwyczaj o małej wrażliwości na działanie insuliny, która może zostać jeszcze bardziej obniżona w wyniku przejadania się i braku aktywności fizycznej.

Jest to często powiązane z:

- podwyższonym ciśnieniem krwi
- zaburzeniem stężenia lipidów we krwi
- skłonnością do zakrzepicy

Jednoczesne występowanie wymienionych powyżej objawów nazywane jest „zespołem metabolicznym” i związane jest ze stłuszczeniem wątroby i wzrostem obwodu talii.

Niedobór insuliny postępuje w czasie, co powoduje że wartość stężenia glukozy we krwi zwiększa się wraz z upływem czasu i wymaga ciągłego dostosowywania terapii obniżającej wartość stężenia glukozy we krwi. Nasilający się z wiekiem niedobór insuliny powoduje również, że cukrzyca może wystąpić u osób w podeszłym wieku, które są dość szczupłe.

Cukrzyca typu 2 prowadzi do zwiększenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Może prowadzić do choroby wieńcowej (zawał serca, dusznica bolesna), choroby tętnic obwodowych (chromanie przestankowe, zgorzel) i choroby tętnicy szyjnej (udar mózgu, demencja) [1].

Częstość występowania:

Częstość występowania cukrzycy na świecie w 2011 roku wyniosła 8,3% ogółu populacji. Cukrzyca typu 2 stanowiła od 85% do 95% przypadków zachorowań w krajach wysoko rozwiniętych [1].

Celem terapii jest łagodzenie ciężkich objawów i powikłań oraz zapobieganie oddalonym w czasie następstwom choroby [2].

VI.2.2 Podsumowanie dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Gliklazyd jako pochodna sulfonilomocznika jest wskazany jako lek drugiego rzutu w cukrzycy typu 2.

Podstawowe postępowanie w cukrzycy typu 2 to [1]:

1. Dieta (o ile to możliwe połączona z wysiłkiem fizycznym)
2. Doustne leczenie hipoglikemizujące:
Pierwszego rzutu: metformina
lub **pochodne sulfonilomocznika** jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu obniżającym stężenie glukozy we krwi jeżeli:
 - pacjent ma nadwagę,
 - pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania metforminy,
 - wymagana jest szybka odpowiedź na leczenie z powodu objawów hiperglikemii,

lub **pochodne sulfonilomocznika** jako leczenie drugiego rzutu, w przypadku gdy stężenie glukozy pozostaje lub osiąga nieprawidłową wartość podczas leczenia metforminą.

inne leki które mogą być stosowane w określonych warunkach:

- Inhibitory alfa-glukozydazy
 - Tiazolidinediony (glitazon)
 - Inhibitory dipeptydyl peptydazy 4 (DPP-4) (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna)
 - Agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)
3. Leczenie insuliną

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia

Brak wystarczających danych na temat skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży.

VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Nadmierna wrażliwość/ nietolerancja (Nadwrażliwość)	Rzadko odnotowywano przypadki reakcji alergicznych. Objawy reakcji alergicznej obejmują: wysypkę, świąd, pokrzywkę oraz obrzęk naczynioruchowy (szybko postępujący obrzęk tkanek obejmujący okolice powiek, twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła mogący powodować trudności z oddychaniem).	Pacjent nie powinien stosować leku jeśli jest uczulony na gliklazyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6. Ulotki dla pacjenta), lub inny lek z tej samej grupy (pochodnych sulfonilomocznika), lub inne leki pochodne (sulfonamidy hipoglikemizujące).
Małe stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia)	Stosowanie gliklazylu może prowadzić do małego stężenia cukru we krwi. Może to być wywołane przez wiele czynników (nieregularne przyjmowanie posiłków, za małe spożycie pokarmów, jednoczesne stosowanie innych leków lub alkoholu, zaburzenia indukowane hormonami (zaburzenia czynności tarczycy, przysadki mózgowej lub kory nadnerczy), osłabienie czynności nerek lub wątroby). Objawy małego stężenia cukru we krwi są następujące: ból głowy, intensywny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresja, osłabienie koncentracji, osłabienie czujności i wydłużenie czasu reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia mowy lub widzenia, drżenie, zaburzenia czucia, zawroty głowy i bezradność. Mogą również wystąpić objawy takie jak: pocenie się, wilgotna skóra, lęk, szybkie lub nieregularne bicie serca, wysokie ciśnienie krwi, nagły silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować (dławica piersiowa).	Należy wyjaśnić pacjentowi i członkom jego rodziny informacje dotyczące ryzyka hipoglikemii, jej objawów, leczenia i czynników, które predysponują do jej wystąpienia. Pacjent powinien być poinformowany jak ważne jest przestrzeganie porad dietetycznych (regularne przyjmowanie pokarmu, zbilansowana dieta pod względem zawartości węglowodanów, zmniejszenie spożycia alkoholu), regularne uprawianie sportu, oraz regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.
Cukrzyca insulinozależna (Cukrzyca typu 1)	Cukrzyca typu 1 (określana również jako cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca młodzieńcza) jest formą cukrzycy, która jest wynikiem autoimmunologicznego zniszczenia produkujących insulinę komórek beta	Pacjenci z cukrzycą insulinozależną (cukrzycą typu 1) nie powinni przyjmować produktów leczniczych zawierających gliklazyd.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	<p>trzustki.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, gliklazyd przywraca wczesne zwiększenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na glukozę oraz nasila drugą fazę wydzielania insuliny. Znaczący wzrost wydzielania insuliny jest widoczny w odpowiedzi na stymulację wywołaną posiłkiem lub glukozą.</p>	
<p>Obecność ciał ketonowych i glukozy w moczu (kwasica ketonowa), Stan przed śpiączką cukrzycową, śpiączka cukrzycowa</p>	<p>Leczenie gliklazydem może powodować hipoglikemię (małe stężenie cukru we krwi), jeśli posiłki przyjmowane są nieregularnie, a w szczególności, gdy są pomijane. Możliwymi objawami hipoglikemii są: bóle głowy, intensywny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, zaburzenia koncentracji, obniżona świadomość oraz spowolnienie reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia widzenia i mowy, drgawki, zaburzenia sensoryczne, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, delirium, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości mogąca prowadzić do śpiączki, a w konsekwencji do zgonu.</p>	<p>Nie należy przyjmować produktów leczniczych zawierających gliklazyd, jeśli stwierdzono u pacjenta obecność ciał ketonowych i glukozy w moczu (może to oznaczać, że pacjent ma kwasicę ketonową), stan przed śpiączką cukrzycową lub śpiączkę cukrzycową.</p>
<p>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi w wyniku jednoczesnego stosowania danazolu, chlorpromazyny, glikokortykosteroidów, rytodryny, salbutamolu, terbutaliny (podanie dożylnie).</p>	<p>Działanie gliklazydu obniżające stężenie glukozy we krwi może zostać osłabione i w konsekwencji powodować podwyższenie stężenia cukru we krwi w przypadku stosowania przez pacjenta jednego z poniżej wymienionych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki stosowane w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (chlorpromazyna) • leki zmniejszające stan zapalny (kortykosteroidy), • leki stosowane w leczeniu astmy lub używane podczas porodu (salbutamol podawany dożylnie, rytodryna i terbutalina), • leki stosowane w leczeniu chorób 	<p>Należy unikać stosowania wymienionych leków podczas leczenia gliklazydem. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania, należy monitorować stężenie glukozy we krwi i w moczu. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej w trakcie i po leczeniu wymienionymi lekami.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
	<p>piersi, w ciężkich krwawieniach miesiączkowych i endometriozie (danazol).</p>	
<p>Ciężka choroba nerek lub wątroby (Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby)</p>	<p>Działanie i (lub) metabolizm gliklazylu mogą być zmienione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek. Epizody niskiego stężenia cukru we krwi występujące u tych pacjentów mogą być wydłużone, w związku z czym należy zastosować odpowiednie postępowanie.</p>	<p>Nie należy przyjmować produktów leczniczych zawierających gliklazyl, jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub wątroby.</p>
<p>Podwyższone ryzyko małego stężenia cukru we krwi w wyniku jednoczesnego stosowania gliklazylu z mikonazolem, fenylobutazonem, alkoholem, innymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami beta-adrenolitycznymi, flukonazolem, inhibitorami ACE, antagonistami receptora H₂, inhibitorami MAO, sulfonamidami, klarytromycyną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.</p>	<p>Działanie gliklazylu obniżające stężenie cukru we krwi może być nasilone i w konsekwencji prowadzić do wystąpienia objawów małego stężenia cukru we krwi, w sytuacji gdy pacjent przyjmuje jeden z następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe, agoniści receptora GLP-1 lub insuliny), • antybiotyki (np sulfonamidy, klarytromycyna), • leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca (leki beta - adrenolityczne, inhibitory ACE, takie jak np. kaptopryl lub enalapryl), • leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (mikonazol, flukonazol), • leki stosowane w leczeniu wrzodów żołądka lub dwunastnicy (antagoniści receptora H₂), • leki stosowane w leczeniu depresji (inhibitory monoaminooksydazy), • leki przeciwbólowe lub leki przeciwreumatyczne (fenylbutazon, ibuprofen), • leki zawierające alkohol. 	<p>Należy unikać stosowania wymienionych leków podczas leczenia gliklazylem. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania, należy monitorować stężenia glukozy we krwi i w moczu. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej w trakcie i po leczeniu wymienionymi lekami.</p>

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane
Rozpad czerwonych krwinek u pacjentów z dziedzicznymi nieprawidłowościami krwinek czerwonych (ryzyko wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem G6PD).	Jeśli u pacjenta lub u członków jego rodziny występuje dziedziczny niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) (nieprawidłowość dotycząca czerwonych krwinek), może wystąpić obniżenie stężenia hemoglobiny i rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna).
Jednoczesne stosowanie gliklazylu z lekami, zmniejszającymi krzepliwość krwi (Jednoczesne stosowanie gliklazylu z lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna)).	Gliklazyl może nasilać działanie leków zmniejszających krzepliwość krwi (np warfaryny). Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Ograniczone informacje na temat stosowania w ciąży i okresie karmienia piersią.	W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach gliklazyl nie wykazał działania teratogennego. Brak danych na temat stosowania gliklazylu u kobiet w ciąży, mimo że są dostępne ograniczone dane ze stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika. Nie wiadomo czy gliklazyl lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia hipoglikemii u noworodków ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u karmiących kobiet.
Ograniczone informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.	Ze względu na brak dostępnych danych i badań klinicznych na temat stosowania u dzieci i młodzieży gliklazyl nie jest zalecany do stosowania w tej grupie wiekowej.

VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń.

Ten produkt leczniczy nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian dotyczących planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
1.0	15/04/2013	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoglikemia <p>Potencjalne ryzyko Brak</p>	

		<p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie w ciąży i okresie karmienia piersią Stosowanie u dzieci i młodzieży 	
1.0A	10/12/2013	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość Hipoglikemia Cukrzyca typu 1 Stan przed śpiączką cukrzycową, śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa Zwiększenie stężenia glukozy we krwi w następstwie jednoczesnego stosowania z danazolem, chloropromazyną, glikokortykosteroidami, ritodryną, salbutamolem, terbutaliną (podanie dożylnie.) Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby <p>Podwyższone ryzyko hipoglikemii w wyniku jednoczesnego stosowania gliklazylu z mikonazolem, fenylobutazonem, alkoholem, innymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami beta-adrenolitycznymi, flukonazolem, inhibitorami ACE, antagonistami receptora H₂, inhibitorami MAO, sulfonamidami, klarytromycyną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <p>Potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> Ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem G6PD Jednoczesne stosowanie gliklazylu z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną) <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie w ciąży i okresie karmienia piersią 	<p>Na podstawie zaleceń władz krajowych proponowane zmiany dotyczące bezpieczeństwa stosowania zostały wzięte pod uwagę i odpowiednio zharmonizowane:</p> <p>Do punktu zidentyfikowane ryzyko dodano:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość, cukrzyca typu 1, stan przed śpiączką cukrzycową, śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, wzrost stężenia glukozy we krwi w następstwie jednoczesnego stosowania z danazolem, chloropromazyną, glikokortykosteroidami, rytodryną, salbutamolem, terbutaliną (podanie dożylnie), ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, podwyższone ryzyko hipoglikemii w wyniku jednoczesnego stosowania gliklazylu z mikonazolem, fenylobutazonem, alkoholem, innymi lekami przeciwcukrzycowymi, lekami beta-adrenolitycznymi, flukonazolem, inhibitorami ACE, antagonistami receptora H₂, inhibitorami MAO, sulfonamidami, klarytromycyną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. <p>Do punktu potencjalne ryzyko dodano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem G6PD, jednoczesne stosowanie gliklazylu z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną)

		<ul style="list-style-type: none">• Stosowanie u dzieci i młodzieży	
--	--	---	--