

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Glucophage® (*Metformini hydrochloridum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Glucophage®. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Glucophage®, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Glucophage®.

Charakterystyka produktu leczniczego Glucophage® i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Glucophage® powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Glucophage®.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Glucophage® jest zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy samo postępowanie dietetyczne i aktywność fizyczna nie prowadzą do odpowiedniej kontroli glikemii (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy Glucophage® zawiera jako substancję czynną chlorowodorek metforminy i jest podawany doustnie.

Tabletki metforminy stosuje się w leczeniu cukrzycy od prawie 70 lat, a coraz częściej także w innych stanach, które mają wspólną podstawową przyczynę, jaką jest niewłaściwa reakcja organizmu na insulinę, zwana insulinopornością. Metformina działa, poprzez uwrażliwienie tkanek na działanie insuliny lub działa poprzez zwiększenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny kontrolując ilość cukru we krwi w przypadku cukrzycy. Ważne jest, aby oprócz stosowania metforminy podjąć także inne działania dotyczące trybu życia, takie jak dieta, aktywność fizyczna i redukcja masy ciała.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Glucophage®, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Glucophage® wymieniono poniżej:

Produkt leczniczy Glucophage® jest wydawany z przepisu lekarza. Pacjenci i fachowy personel medyczny zostali poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem tych produktów w ostrzeżeniach, środkach ostrożności oraz zaleceniach dotyczących prawidłowego stosowania, zamieszczonych w ulotce dla pacjenta i ChPL.

W sposób ciągły zbierane są dane na temat działań niepożądanych, które są systematycznie analizowane, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Glucophage® są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Glucophage® to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany.

Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Glucophage.

Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	- Kwasica mleczanowa, w tym - Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z GFR (GRF – <i>glomerular filtration test</i>, wielkość przesączania kłębuszkowego) <45 ml/min - Jednoczesne stosowanie jodowych środków kontrastowych
Istotne potencjalne ryzyka	Brak
Brakujące informacje	Długoterminowe wyniki u potomstwa narażonego na metforminę w okresie życia płodowego.

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Kwasica mleczanowa, w tym stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z GFR <45 ml/min jednoczesne stosowanie jodowych środków kontrastowych	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	MALA (ang. <i>metformin-associated lactic acidosis</i>) to rzadkie powikłanie związane z zaburzeniem metabolizmu mleczanu i wodoru, definiowane jako pH < 7,35 i stężenie mleczanu > 5,0 mmol/L w kontekście stosowania metforminy lub jej przedawkowania (Dyatlova 2023). Kilka źródeł dostarcza dowodów na to, że kwasica mleczanowa to poważny stan, którego wskaźnik śmiertelności wynosi około 25% w przypadku braku szybkiego leczenia (Renda 2013). W nieinterwencyjnym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Firmę („Kwasica mleczanowa związana z metforminą (MALA): Analiza przypadków z bazy danych nadzoru farmaceutycznego”, MS200084_0023) przeanalizowano 4241 zgłoszeń przypadków kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy. Około jedną piątą (21,9%) przypadków zgłoszono jako śmiertelne. Stężenie mleczanu we krwi było jedyną zmienną związaną ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności. Badanie współistniejących czynników ryzyka dla MALA zidentyfikowało dysfunkcję nerek (w tym pochodzenia iatrogennego) jako potencjalny czynnik wpływający na śmiertelność w tej populacji. Określenie rzeczywistej częstości występowania MALA jest trudne, ponieważ obejmuje spektrum chorób, od przypadkowego stosowania metforminy u pacjentów w stanie krytycznym po ostre przedawkowanie

Kwasica mleczanowa, w tym stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z GFR <45 ml/min jednoczesne stosowanie jodowych środków kontrastowych	
	metforminy w przypadku braku innej patologii. Wcześniejsze badania szacują częstość występowania MALA na 1 do 9 przypadków na 100 000 osób. W przypadku izolowanego przedawkowania metforminy odnotowano 9% częstości występowania MALA, a 0,7% w przypadku przedawkowania wieloma substancjami. Zgłaszany wskaźnik śmiertelności jest zmienny i prawdopodobnie odzwierciedla błąd selekcji. Najwyższe szacunki wskaźnika śmiertelności dla MALA mogą wynosić od 30 do 50%, ale większość jest niższa. Śmiertelność jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, którzy zgłaszają się z początkowym pH < 7,1 i stężeniem mleczanu > 25. Rokowanie było silnie skorelowane z obecnością niewydolności nerek, serca i wątroby, sepsy oraz zatrucia wieloma lekami (Dyatlova 2023). W dużej, zaktualizowanej metaanalizie Cochrane dotyczącej ryzyka śmiertelnej i nieśmiertelnej kwasicy mleczanowej przy stosowaniu metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2, Salpeter (2010) zebrał dane z 347 badań porównawczych i badań kohortowych u pacjentów z cukrzycą leczonych różnymi lekami hipoglikemizującymi, grupie leczonej metforminą (70 490 pacjentolat lub osobolat) i bez metforminy (55 451 pacjentolat lub osobolat) nie odnotowano ani jednego przypadku kwasicy mleczanowej. W obszernej, zagnieżdżonej analizie przypadku i kontroli bazy danych badań lekarzy rodzinnych w Wielkiej Brytanii (Bodmer 2008), szacunkowa częstość występowania kwasicy mleczanowej była jeszcze niższa i wynosiła 3,3 przypadków na 100 000 osobolat wśród pacjentów przyjmujących metforminę (z różnymi stadiami upośledzenia czynności nerek). Istotne choroby współistniejące, znane jako czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej, mogły być zidentyfikowane u wszystkich badanych przypadków (Mani 2009, Bodmer 2008, Salpeter 2010).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej podczas stosowania metforminy występowały głównie u pacjentów z cukrzycą z ostrą niewydolnością nerek lub epizodami prodromalnymi. Niewydolność nerek i wątroby może zaostrzać patofizjologię MALA poprzez zmniejszenie klirensu metforminy i mleczanu odpowiednio (Dyatlova 2023). Głównym czynnikiem ryzyka ostrego upośledzenia czynności nerek, na co wskazuje wielu autorów, są biegunka i wymioty (Rhee, 2017; Bell, 2017). Ponadto dodatkowe czynniki ryzyka obejmują spożycie alkoholu, zwłaszcza w większych ilościach, nefropatię pokontrastową (patrz poniżej) oraz leki/klasę leków związane z ostrym upośledzeniem czynności nerek (Pazhayattil 2014; McWilliam, 2007; Markowitz, 2005), takie jak leczenie przeciwnadciśnieniowe (w tym inhibitor ACE, antagonist receptoru angiotensyny II), diuretyki, NLPZ (w tym paracetamol), antybiotyki, leki przeciwwirusowe, przeciwwgrzybicze, onkologiczne, środek kontrastowy stosowany w badaniach radiologicznych, inhibitory kalcyneuryny, lit, antagonist receptoru H2, statyny, leki przeciw dnie moczanowej oraz inhibitory SGLT2. Dodatkowe czynniki ryzyka to niewyrównana cukrzyca, ketoza, długotrwała głódówka, poważne zakażenie, niewydolność wątroby, odwodnienie (tj. biegunka lub wymioty o dużym nasileniu) oraz wszelkie stany związane z niedotlenieniem (takie jak ostra niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego) (Lalau, 2010). Jak wspomniano powyżej, jednym z głównych czynników ryzyka kwasicy mleczanowej jest donaczyniowe podanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych, które może prowadzić do niewydolności nerek. Może to powodować akumulację metforminy i skutkować narażeniem na kwasicę mleczanową. W związku z tym, w zależności od czynności nerek, należy odstawić metforminę na 48 godzin przed badaniem lub od czasu badania, i wznowić jej podawanie nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po badaniu, dopiero po ponownej

Kwasica mleczanowa, w tym stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z GFR <45 ml/min jednoczesne stosowanie jodowych środków kontrastowych	
	ocenie, czy czynność nerek nie uległa dalszemu pogorszeniu. Najnowszą zidentyfikowaną grupą pacjentów z zwiększonym ryzykiem rozwoju kwasicy mleczanowej po leczeniu metforminą są pacjenci z mitochondrialnymi chorobami (MD, ang. <i>mitochondrial disease</i>), takimi jak MELAS (ang. <i>mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes</i>) i MIDD (ang. maternally inherited diabetes and deafness). Ponieważ kwasica mleczanowa jest jednym z kluczowych charakterystyk MD, MD powinny być uważane za niezależny czynnik ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej, co może być zaostrzone przez metforminę (Rakic 2025). Częstość występowania pierwotnej MD wynosi 1 na 4 300 osób (Pizzamiglio 2024).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL, punkt 4.2: Dawkowanie i sposób podawania ChPL, punkt 4.3: Przeciwwskazania ChPL, punkt 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – przedstawiono objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy mleczanowej, w tym czynniki ryzyka ChPL, punkt 4.5: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji Ulotka dla pacjenta, punkt 2: Informacje ważne przed przyjęciem metforminy Ulotka dla pacjenta, punkt 3: Jak przyjmować metforminę Ulotka dla pacjenta, punkt 4: Możliwe działania niepożądane <u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka poza informacjami o produkcie:</u> <u>Status dostępności:</u> Lek wydawany wyłącznie na receptę <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Brak
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią (brakujące informacje)	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Kategoria dostępności: Lek wydawany wyłącznie na receptę

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

Nie dotyczy.

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nie dotyczy.

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Glucophage®.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Nie dotyczy.

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Glucophage®.