Частина VI: Резюме заходів в плані управління ризиками щодо лікарського засобу

– *Огляд епідеміології захворювання*

Захворюваність на діабет зростає в усьому світі. Міжнародна федерація діабету прогнозує, що кількість людей, що живуть з діабетом, виросте з 366 мільйонів у 2011 році до 552 мільйонів до 2030 року. Поширеність цукрового діабету 2 типу широко варіюється серед різних расових і етнічних груп. Цукровий діабет 2 типу найчастіше зустрічається у дорослих у віці 40 років і старше, і поширеність цього захворювання збільшується з віком. Дійсно, старіння населення є однією з причин того, що цукровий діабет 2 типу стає все більш поширеним явищем. Практично всі випадки цукрового діабету у літніх людей відносяться до типу 2.
Захворювання все частіше виявляється у молодих людей, особливо у дуже вразливих расових і етнічних груп, а також у осіб з ожирінням. У деяких регіонах цукровий діабет 2 типу частіше діагностується у дітей препубертатного віку, підлітків і молодих людей.

– *Резюме переваг лікування*

ІНСУКОМБ містить 2 різних препарати, метформін та глібенкламід.
Глібенкламід - це похідне сульфонілсечовини II покоління із середнім періодом напіввиведення. Він спричиняє різке зниження рівня глюкози в крові, стимулюючи вивільнення інсуліну підшлунковою залозою, цей ефект залежить від наявності функціонуючих β-клітин у острівцях Лангерганса. Метформін, інший препарат від ЦД2, діє, зменшуючи продукування цукру (глюкози) у печінці.
Метформін та глібенкламід представляються корисним терапевтичним варіантом для лікарів, які бажають використовувати медикаментозну терапію для контролю рівня глюкози в крові.

– *Невідомі дані, що стосуються користі лікування*

На підставі наявних на цей час даних не виявлено прогалин у відомостях щодо ефективності в цільовій популяції, що б вимагало проведення післяреєстраційних досліджень ефективності. Крім того, немає жодних доказів того, що результати лікування будуть різними в будь-якій підгрупі цільової популяції за будь-яким із показань, беручи до уваги такі фактори, як вік, стать, раса або порушення роботи органів.

– *Резюме проблем безпеки*

Таблиця 7. Важливі ідентифіковані ризики для ІНСУКОМБу

Ризик	**Відома інформація**	**Застереження**
Реакції гіперчутливості *(алергічні реакції)*	Цей препарат може спричинити реакції гіперчутливості: Рідко *(може вражати до 1 з 1000 осіб*- шкірні реакції, такі як прурит *(свербіж)*, уртикарія *(кропив'янка)*, висип; дуже рідко *(може вражати до 1 з 10 000 осіб)* - шкірний або вісцеральний алергічний васкуліт *(запалення судин),* мультиформна еритема *(характеризується симетричними червоними, плямистими ураженнями, переважно на руках і ногах),* ексфоліативний дерматит *(це почервоніння та лущення шкіри на великих ділянках тіла),* світлочутливість *(чутливість до ультрафіолетових (УФ) променів від сонячного світла та інших джерел світла),* уртикарія *(кропив'янка)*	Люди не повинні приймати ІНСУКОМБ - якщо у них алергія на метформін, глібенкламід, інші похідні сульфонілсечовини або будь-яку допоміжну речовину препарату.
Лактоацидоз - протікає з або без ниркової недостатності / порушення і / або одночасне застосування з йодвмісними контрастними речовинами *(Високий рівень молочної кислоти в крові)*	Лактоацидоз - рідке, але серйозне (високий рівень смертності при відсутності своєчасного лікування) захворювання, яке може виникнути через накопичення метформіну / глібенкламіду. Зареєстровані випадки лактоацидозу у пацієнтів, що приймали ІНСУКОМБ, мали місце в основному у пацієнтів з діабетом зі значною нирковою недостатністю і у пацієнтів з іншими супутніми чинниками ризику. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може призвести до ниркової недостатності, що призведе до накопичення метформіну та ризику накопичення молочної кислоти в крові.	Всі пацієнти, які отримують лікування ІНСУКОМБом, повинні обговорити зі своїми лікарями, чи є у них м'язові спазми з розладами травлення, такими як біль в животі і важка астенія (слабкість / занепад сил), оскільки ці симптоми характерні для лактоацидозу. Прийом ІНСУКОМБу необхідно припинити до або під час тесту і не відновлювати до 48 годин після нього, і тільки після повторної оцінки функції нирок і визнання її нормальною.
Печінкова *(печінка)* недостатність	Не показане застосування ІНСУКОМБу у пацієнтів з печінковою недостатністю	Пацієнтам з печінковою недостатністю слід уникати застосування ІНСУКОМБу.

Застосування метформіну перед плановою операцією	Рекомендується припинити лікування метформіном за 48 годин до планової операції, що включає загальну, спинальну або перидуральну анестезію. Терапію можна відновити не раніше ніж через 48 годин після операції або відновлення нормального харчування, за умови встановлення нормальної функції нирок.	Пацієнтам слід проконсультуватися зі своїми лікарями та перервати лікування метформіном перед операцією.
Гіпоглікемія *(низький рівень цукру в крові)*	ІНСУКОМБ піддає пацієнта ризику виникнення епізодів гіпоглікемії. Рекомендується з обережністю застосовувати ІНСУКОМБ у комбінації з інсуліном або іншими пероральними протидібетичними засобами, щоб уникнути гіпоглікемії.	При використанні ІНСУКОМБу в поєднанні з інсуліном або іншими пероральними протидіабетичними засобами пацієнту завжди слід приймати точну дозу, вказану його лікарем. Необхідно часто контролювати рівень глюкози в крові. Пацієнтам слід обговорити з лікарем, чи потрібно їм приймати лікарські препарати, які мають активність, що підвищує рівень цукру в крові.
Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю *(Застосування у пацієнтів із порушеннями функції нирок)*	Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку є частим явищем і не має симптомів. Пацієнтам похилого віку слід коригувати дозування метформіну з огляду на можливість зниження функції нирок. Не показане застосування метформіну пацієнтам із нирковою недостатністю або порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл / хв).	Необхідна регулярна оцінка функції нирок та печінки. Кліренс креатиніну (кількість креатиніну в сечі порівняно з кров'ю) слід визначати перед початком лікування та регулярно після нього. Протипоказаний пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл / хв)

Таблиця 8. Важливі потенційні ризики для ІНСУКОМБу

Ризик	**Відома інформація**
Минуще підвищення рівня трансаміназ	Під час лікування ІНСУКОМБом (дуже рідко) *(може спостерігатися у 1 з 10 000 осіб)* - може виявитись ненормальний тест на функцію печінки, або гепатит, що минає після відміни препарату.

(Минуще підвищення рівня печінкових ферментів)	Необхідна регулярна оцінка функції печінки.
Нейтропенія (різновид лейкопенії) *(аномально низький рівень нейтрофілів, типу лейкоцитів)*	Цей препарат може спричинити алергічний васкуліт: рідко *(може вражати до 1 на 1000 осіб)* лейкопенія, тромбоцитопенія (зміни у клітинах крові) Необхідний регулярний аналіз крові.
Бульозні висипання *(заповнені рідиною пухирі або булли)*, ексфоліативний дерматит *(почервоніння та лущення шкіри на великих ділянках тіла)*, мультиформна еритема *(характеризується симетричними червоними, плямистими ураженнями, головним чином на руках і ногах*)	Цей препарат може спричинити: дуже рідко *(може вражати до 1 з 10 000 осіб)* - мультиформну еритему, ексфоліативний дерматит.
Анафілактичний шок *(серйозна алергічна реакція, яка може призвести до колапсу)*	Цей препарат може спричинити анафілактичний шок: дуже рідко *(може вражати до 1 з 10 000 осіб)* Люди не повинні приймати ІНСУКОМБ - якщо у них алергія на метформін, глібенкламід, інші похідні сульфонілсечовини або будь-яку допоміжну речовину препарату. Якщо у вас є щось із наведеного, негайно зверніться за медичною допомогою: висип, свербіж та / або утруднення дихання.

Лейкоцитокластичний васкуліт (алергічний васкуліт) *(запалення дрібних судин)*	Цей препарат може спричинити алергічний васкуліт: дуже рідко *(може вражати до 1 на 10000 осіб)*

Таблиця 9. Відсутня інформація для ІНСУКОМБу

Ризик	**Відома інформація**
Застосування у дітей	Препарат не слід застосовувати дітям до 18 років. Протягом активно контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження, що тривало протягом 26 тижнів, з участю 167 пацієнтів віком від 9 до 16 років із цукровим діабетом 2 типу у яких не відбувався адекватний контроль при дієті та режимі фізичних вправ, з або без перорального гіпоглікемізуючого лікування, застосування фіксованої комбінації метформіну гідрохлориду у дозі 250 мг та глібенкламіду в дозі 1,25 мг не вказали на більшу ефективність у зниженні рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від базового. Тому ІНСУКОМБ не слід застосовувати дітям. Не спостерігалось відмінностей у фармакокінетиці глібенкламіду та метформіну між педіатричними пацієнтами та здоровими дорослими за вагою та статтю.
Застосування під час вагітності та лактації *(Застосування вагітним та жінкам, що годують груддю)*	*Вагітність* Доклінічні і клінічні дані щодо застосування комбінації метформіну і глібенкламіду у період вагітності відсутні. *Ризик, пов'язаний з метформіном* Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи або післяпологовий розвиток. Обмежена кількість даних про застосування метформіну вагітними жінками не вказує на підвищений ризик вроджених аномалій *(вроджених вад розвитку)*. *Ризик, пов'язаний з глібенкламідом* Дослідження на тваринах не показали тератогенної активності *(поява аномалій та / або вад розвитку внаслідок впливу тератогенного агента під час внутрішньоутробного розвитку).* За відсутності тератогенної дії у тварин, вади розвитку плода у людей не очікуються, оскільки речовини, які спричиняють вади розвитку у людини, мають тератогенну дію на тварин двох видів при проведенні досліджень.

	На сьогодні в клінічній практиці відсутні відповідні дані, за якими можна було б оцінити потенційний ризик виникнення вад розвитку або фетотоксичності, обумовлених глібенкламідом при застосуванні під час вагітності. *Грудне вигодовування* Метформін виводиться з грудним молоком людини. Побічних реакцій у новонароджених та немовлят матерів, які отримували лише метформін, не спостерігалося. Однак людям, за відсутності даних про проникнення глібенкламіду у грудне молоко, а також з огляду на ризик розвитку неонатальної гіпоглікемії, ІНСУКОМБ протипоказаний у разі годування груддю

– *Резюме заходів з мінімізації ризиків, пов'язаних з безпекою*

Лікарський засіб має інструкцію для медичного застосування з детальною інформацією щодо застосування лікарського засобу, ризиками та рекомендаціями щодо їх мінімізації.
Заходи в цих документах відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.
Лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризику.
Будь ласка, див. **Таблиця 6. Резюме заходів з мінімізації ризиків.**

– *План запланованих післяреєстраційних досліджень*

Для вищезгаданого продукту не передбачені ні планові дослідження, ні дослідження, запропоновані Комітетом з лікарських засобів для людини (CHMP) / Комітетом з оцінки ризиків фармаконагляду (PRAC) / Національними компетентними органами (NCA). Отже, немає необхідності проводити післяреєстраційні дослідження ефективності (PAES) або післяреєстраційні дослідження безпеки (PASS)

Перелік досліджень в плані розвитку після реєстрації

Не застосовується, немає запланованих досліджень для вивчення проблем безпеки або ефективності.

– *Дослідження , які є умовою для реєстрації на ринку*

Немає

– *Резюме змін до Плану управління ризиками з часом*

Не застосовується, оскільки це перша версія RMP для препарату ІНСУКОМБ.