

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЦУКРОЛІТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг (Метформін)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Цукровий діабет 2 типу.

Цукровий діабет 2-го типу – це хронічне ендокринне захворювання, що характеризується порушенням регуляції рівня цукру в крові і відсутністю нормального «сприйняття» інсуліну органами і тканинами організму. Хворі на цукровий діабет 2-го типу становлять близько 90% від загальної кількості хворих на діабет.

Показники захворюваності на цукровий діабет зростають у всьому світі. Міжнародна федерація діабету прогнозує, що кількість людей, які живуть з діабетом, зросте з 366 мільйонів у 2011 році до 552 мільйонів до 2030 року. Поширеність цукрового діабету 2 типу сильно варіюється серед різних расових та етнічних груп. Ризик ретинопатії (захворювання сітківки) та захворювання нирок, як виявилось, вищий у чорношкірих, корінних американців та латиноамериканців.

Станом на 2019 рік в Україні зареєстровано 138 563 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу.

Цукровий діабет 2 типу найчастіше зустрічається у дорослих у віці 40 років і старше, поширеність захворювання зростає з віком. Дійсно, старіння населення є однією з причин того, що цукровий діабет 2 типу стає все більш поширеним. Практично всі випадки цукрового діабету у літніх людей є 2 типу.

Крім того, однак, захворюваність на цукровий діабет 2 типу зростає швидше у підлітків і молодих людей, ніж в інших вікових групах. Захворювання все частіше виявляється у молодих людей, особливо у дуже вразливих расових та етнічних груп, а також у людей з ожирінням. У деяких регіонах у дітей, підлітків та молодих людей у препубертатному віці діагностується більше цукрового діабету 2 типу, ніж 1.

У більшості випадків цукровий діабет 2-го типу є спадковим захворюванням. Захворюваність на цукровий діабет носить сімейний характер, і ризик захворіти становить 40%, якщо хворіли близькі родичі.

Важливим фактором ризику цукрового діабету 2 типу, який можна модифікувати, є малорухливий спосіб життя. Дані спостережень і клінічних досліджень свідчать про те, що лише 30 хвилин на день фізичної активності середньої інтенсивності можуть знизити захворюваність на цукровий діабет 2 типу.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Антигіперглікемічний лікарський засіб метформін використовується вже більше 40 років і в даний час є найчастіше призначаним антидіабетичним засобом для перорального застосування у світі, виявив здатність зменшувати кількість випадків інфаркту міокарда і підвищувати виживання у хворих з надмірною масою тіла та цукровий діабет 2-го типу. Вперше ці дані були отримані у широкомасштабних клінічних дослідженнях UKPDS за участю групи хворих, що спостерігаються через 15 років після початку лікування метформіном [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998a, b].

Був виявлений виражений вазопротекторний ефект метформіну: ризик інфаркту міокарда знижувався на 39 %, а пов'язана з цукровим діабетом смертність - на 42%. У дослідженні PRESTO [Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes] метформін асоціювався зі значним покращенням прогнозу - зниженням ризику розвитку всіх клінічно значущих подій, інфаркту міокарда та смертності від усіх причин.

У дослідженні JM. Evans зі співавторами смертність у групі монотерапії метформіном була в 3,7 рази менша, ніж у групі монотерапії препаратами сульфонілсечовини. Досліджено, що метформін ефективно знижує інсулінорезистентність, впливаючи на основні ланки патогенезу цього стану [Chan N.N., 2001].

Метформін непрямим шляхом посилює дію інсуліну та сприяє збереженню функції бета-клітин [Giannarelli R. et al., 2003].

У пацієнтів з вираженою гіперліпідемією метформін знижує рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцериди, холестерин [Johnson J.A. зі співавторами, 2002].

Оскільки метформін покращує чутливість до інсуліну, він також сприяє зниженню рівня інсуліну у плазмі крові. Статистично значуще зниження рівня базального інсуліну в плазмі відзначали у хворих з надмірною масою тіла з ЦД 2-го типу через 4 міс застосування метформіну [Garber A.J. зі співавторами, 2003].

На відміну від сульфаніламідів та глітазонів, прийом яких згодом зумовлює збільшення маси тіла [Krentz A.J. зі співавторами, 1994], застосування метформіну таким не супроводжується. Згідно з результатами дослідження прийому метформіну у хворих на ЦД 2-го типу та осіб з абдомінальним ожирінням відзначали зменшення маси тіла або відсутність змін.

Різний вплив метформіну на атеротромботичні процеси ймовірно пояснюють його кардіопротекторні властивості, виявлені в дослідженнях UKPDS, та підкреслюють важливість застосування метформіну в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з метою запобігання судинній патології.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом ЦУКРОЛІТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000мг:

- Застосування у дітей.
- Застосування у період вагітності та годування груддю.

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній (не достатній), так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Лактоацидоз, включаючи: – застосування пацієнтам з нирковою недостатністю із ШКФ <45 мл/хв; одночасне застосування йодованих контрастних засобів.	Лактоацидоз є рідкісним, але серйозним (високий рівень смертності за відсутності негайного лікування) станом, який може виникнути через накопичення метформіну. Повідомлялося про випадки лактоацидозу у пацієнтів, які приймали метформін, переважно у хворих на цукровий діабет із значною нирковою недостатністю та у пацієнтів з іншими супутніми факторами ризику. Характерними ознаками	У разі появи будь-якого симптому лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря. У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою. Пацієнтам, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад гіпотензивними лікарськими засобами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші

	лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астения та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми.	фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне споживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу. Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. <i>Ниркова недостатність.</i> ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та протягом лікування принаймні щорічно. Пацієнтам з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3–6 місяців. <i>Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби.</i> Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу.
Печінкова недостатність.	Не показане застосування метформіну пацієнтам з печінковою недостатністю	Пацієнтам з печінковою недостатністю слід уникати застосування метформіну
Застосування перед плановою операцією.	Застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, та на протязі 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування протипоказано.	Пацієнти повинні проконсультуватися зі своїми лікарями та припинити лікування метформіном перед операцією. Оновлення застосування метформіну після хірургічного втручання рекомендується лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.
Гіпоглікемія при одночасному застосуванні з іншими протидіабетичними засобами.	Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії. Однак при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад похідними сульфонілсечовини або меглітинідами) можливий	При застосуванні метформіну в комбінації з інсуліном або іншими пероральними антидіабетичними засобами пацієнт повинен завжди приймати точну дозу, визначену лікарем. Необхідно часто контролювати рівень глюкози в крові. У разі переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін.

	розвиток гіпоглікемії.	
Гіпоглікемія при одночасному застосуванні з препаратами із внутрішньою симпатоміметичною активністю, включаючи глюкокортикоїди та симпатоміметики.	При застосуванні лікарських засобів, які мають властивості підвищувати рівень цукру в крові (наприклад, глюкокортикоїди (системного та місцевого застосування) і симпатоміметики), одночасно з метформіном може виникнути ефект протидії.	Пацієнти повинні обговорити з лікарями можливість сумісного застосування метформіну разом із лікарськими засобами, які підвищують рівень цукру в крові. Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу ЛЗ ЦУКРОЛІТ.
Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю.	Зниження функції нирок у літніх людей є частим і безсимптомним. Не показане застосування метформіну пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв).	Слід оцінювати показник функції нирок (креатинін) до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та протягом лікування принаймні щорічно. Пацієнтам з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3–6 місяців. Дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок.
Одночасне застосування з йодовмісними контрастними засобами.	Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу.	Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження із внутрішньосудинним введенням йодовмісних контрастних речовин та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження і лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо.
Не має.	-

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей.	Немає даних щодо дії метформіну на ріст і статеве дозрівання при більш тривалому застосуванні метформіну, тому рекомендовано уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання. Лікарський засіб слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років.

Застосування у період вагітності та годування груддю.	Є обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, що не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. У разі планування або настання вагітності для лікування цукрового діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози крові максимально наближеним до нормального задля зменшення ризику розвитку вад плода. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування лікарського засобу, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.
---	--

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.2	21.12.2022	Важливий ідентифікований ризик Лактоацидоз доповнено. Нове формулювання ідентифікованого ризику: Лактоацидоз, включаючи: – застосування пацієнтам з нирковою недостатністю із ШКФ <45 мл/хв; – одночасне застосування йодовмісних контрастних засобів.	1.Ризик доповнено згідно оновленої інформації щодо ризиків на діючу речовину метформін. Оновлено розділи в ПУР, які пов'язані з даним ризиком: «МОДУЛЬ CVIII. Резюме проблем безпеки», «III.1. Питання безпеки та розгляд запланованих заходів з фармаконагляду», «V.1. Заходи з мінімізації ризиків для проблем безпеки», «V.3. Зведена таблиця заходів з мінімізації ризиків», «VI.1.1. Зведена таблиця проблем безпеки», «VI.1.4. Зведена таблиця заходів з мінімізації ризиків», «VI.2.4. Резюме проблем безпеки». 2. Оновлено додаток 2 згідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування.