

Rezumatul planului de management al riscului pentru Glucovance® (clorhidrat de metformină și glibenclamidă)

Acesta este rezumatul PMR pentru medicamentul Glucovance®. PMR detaliază riscurile importante ale Glucovance®, modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minimum și modul în care vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile referitoare la Glucovance®.

RCP Glucovance® și prospectul său oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății și respectiv pacienților, cu privire la modul în care trebuie utilizat Glucovance®.

Noi măsuri importante sau modificări ale celor actuale vor fi incluse în actualizările PMR pentru Glucovance®.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Glucovance® este autorizat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, ca terapie de substituție pentru tratamentul anterior cu metformină și glibenclamidă la pacienții a căror glicemie este stabilă și bine controlată (a se vedea RCP pentru indicația completă). Conține clorhidrat de metformină și glibenclamidă ca substanțe active și se administrează pe cale orală.

II. Riscuri asociate medicamentului și activități pentru reducerea la minimum sau caracterizarea suplimentară a riscurilor

Riscurile importante ale Glucovance®, împreună cu măsurile de reducere la minimum a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla mai multe despre riscurile asociate cu Glucovance®, sunt prezentate mai jos.

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor identificate pentru medicamente pot fi:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, incluse în prospectul adresat pacienților și RCP-ul adresat profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Sfaturi importante privind ambalajul medicamentului;
- Mărimea de ambalaj autorizată - cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure că medicamentul este utilizat corect;
- Regimul legal al medicamentului - modul în care un medicament este eliberat pacientului (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate ajuta la reducerea la minimum a riscurilor sale.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului.

În plus față de aceste măsuri, informațiile privind reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și periodic, inclusiv evaluarea PBRER, astfel încât să se poată lua măsuri imediate dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de rutină de farmacovigilență*.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale Glucovance® sunt riscurile care necesită activități speciale de management a riscurilor pentru a investiga în continuare sau pentru reducerea la minimum a riscului, astfel încât medicamentul să poată fi utilizat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate ca fiind identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt probleme de siguranță pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea Glucovance®. Riscurile potențiale sunt probleme de siguranță pentru care este posibilă asocierea cu utilizarea acestui medicament pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost încă stabilită și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informațiile privind siguranța medicamentului care lipsește în prezent și care trebuie colectate (de exemplu, cu privire la utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	• Acidoza lactică, inclusiv • Utilizarea la pacienții cu disfuncție renală cu RFG* <45 ml/min • Utilizarea concomitentă a substanțelor de contrast iodate • Hipoglicemie
Riscuri importante potențiale	Niciunul
Informații lipsă	Niciuna

*RFG = rata de filtrare glomerulară

II B Rezumatul riscurilor importante

Tabelul 1 Rezumatul riscurilor importante

Risc important identificat:	
Acidoza lactică, inclusiv •Utilizare la pacienții cu disfuncție renală cu RFG < 45 ml/min •Utilizarea concomitentă a substanțelor de contrast iodate	
Dovezi pentru legarea riscului de medicament	Rapoarte de caz spontane din experiența post-comercializare și literatura medicală MALA este o complicație rară a metabolismului modificat al lactatului și al hidrogenului, definită prin pH < 7,35 și lactat > 5,0 mmol/l în contextul utilizării sau supradozajului cu metformină (Dyatlova, 2023). Mai multe surse oferă dovezi privind AL (Acidoză lactică) care este o afecțiune gravă, cu o rată a mortalității de aproximativ 25% dacă nu este tratată prompt (Renda 2013). Într-un studiu epidemiologic neintervențional efectuat de companie („Metformin associated lactic acidosis (MALA): Analiza rapoartelor de caz din baza de date de farmacovigilență a inițiatorului”, MS200084_0023), au fost analizate 4241 rapoarte de caz ale AL asociate cu utilizarea metforminei. Aproximativ o cincime (21,9%) din cazuri au raportat un rezultat fatal. Lactatul plasmatic a fost singura variabilă asociată cu un risc crescut de mortalitate. Examinarea factorilor de risc concomitenți pentru MALA a identificat disfuncția renală (inclusiv de origine iatrogenă) ca

un potențial factor determinant al mortalității la această populație.

Determinarea incidenței reale a MALA este o provocare, deoarece reprezintă un spectru de boli variind de la utilizarea întâmplătoare a metforminei la pacienții cu boli grave până la supradozajul acut de metformină în absența altor patologii cauzale. Studiile anterioare estimează incidența MALA de la 1 până la 9 de cazuri la 100.000 de persoane. În cazul supradozajului izolat cu metformină, a existat o incidență de 9% a MALA și o incidență de 0,7% în contextul supradozajului polimedicamentos.

Risc important identificat:

Acidoza lactică, inclusiv	
• Utilizare la pacienții cu disfuncție renală cu RFG < 45 ml/min • Utilizarea concomitentă a substanțelor de contrast iodate	
	Rata mortalității raportate este variabilă și probabil reflectă o selecție subiectivă. Cele mai mari estimări ale ratei mortalității pentru MALA pot fi de la 30 până la 50%, dar cele mai multe sunt mai mici. Mortalitatea este mai probabilă la pacienții care prezintă pH inițial < 7,1 și lactat > 25. Prognosticul a fost puternic corelat cu prezența insuficienței renale, cardiace și hepatice, sepsis și intoxicație multimedicațională (Dyatlova 2023). În cadrul unei ample meta-analize actualizate Cochrane privind riscul de AL fatală și nefatală asociat cu utilizarea metforminei în DZT2, Salpeter 2010 a sintetizat date din 347 de studii comparative și studii de cohortă la pacienții diabetici tratați cu diferite medicamente hipoglicemice, cu 70.490 pacient-ani de utilizare a metforminei și 55.451 pacienți - ani în grupul non-metformină, fără a fi găsit niciun singur caz de AL. Într-o analiză amplă de tip caz-control a bazei de date de cercetare a medicilor generalişti din Marea Britanie (Bodmer 2008), incidența brută a AL a fost chiar mai mică la 3,3 cazuri la 100.000 persoană-ani în rândul utilizatorilor de metformină (cu diferite stadii de insuficiență renală). Comorbidități relevante cunoscute ca factorii de risc pentru AL au putut fi identificate la toți participanții la caz (Mani 2009, Bodmer 2008, Salpeter 2010).
Factorii de risc și grupurile de risc	Cazurile raportate de AL asociate cu metformină au apărut în principal la pacienții diabetici cu insuficiență renală acută sau evenimente prodromale. Insuficiența renală și hepatică pot agrava fiziopatologia MALA prin reducerea clearance-ului metforminei și respectiv a lactatului (Dyatlova 2023). Principalii factori de risc pentru insuficiența renală acută, așa cum au fost

	identificați de mulți autori sunt diareea și vărsăturile (Rhee 2017, Bell 2017). Factorii de risc suplimentari includ consumul de alcool, în special în cantități mai mari, NIC (a se vedea mai jos) și clasele de medicamente/medicamente asociate cu insuficiența renală acută (Pazhayatil 2014, McWilliam 2007, Markowitz 2005) cum ar fi terapia antihipertensivă (inclusiv inhibitor ECA, blocant al receptorilor angiotensinei 2), diuretice, AINS (inclusiv paracetamol), antibiotice, medicamente antivirale, antifungice, medicamente oncologice, substanțe de contrast, inhibitori de calcineurină, litiu, blocant H₂, statine, medicamente pentru gută și inhibitori ai SGLT2. Alți factori de risc sunt diabetul slab controlat cetoza, postul prelungit, infecția severă, insuficiența hepatică, deshidratarea (diaree severă sau vărsături) și orice condiții asociate cu hipoxie (cum ar fi insuficiență cardiacă acută, infarct miocardic acut) (Lalau 2010). După cum s-a menționat mai sus, unul dintre principalii factori de risc pentru AL este administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate în studiile radiologice, care poate duce la insuficiență renală. Acest lucru poate induce acumularea de metformină și poate predispute la AL. Prin urmare, ținând cont de starea funcției renale, metformina trebuie întreruptă cu 48 de ore înainte de test sau de la momentul testului și nu trebuie reluată până la 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și nu s-a deteriorat suplimentar.
Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului: •RCP secțiunea 4.2: Doze și mod administrare •RCP secțiunea 4.3: Contraindicații •RCP secțiunea 4.4: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare •sunt prezentate semnele și simptomele acidozei lactice, inclusiv factorii de risc și când trebuie oprit tratamentul •este menționată insuficiența renală severă ca factor de risc pentru acidoza lactică •sunt discutate substanțele de contrast iodate ca factor de risc pentru acidoza lactică •RCP secțiunea 4.5: Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Risc important identificat: Acidoza lactică, inclusiv • Utilizare la pacienții cu disfuncție renală cu RFG < 45 ml/min • Utilizarea concomitentă a substanțelor de contrast iodate	
	• Prospect Secțiunea 2: Ce trebuie să știți înainte de a lua Glucovance • Prospect secțiunea 3: Cum să luați Glucovance • Prospect secțiunea 4: Reacții adverse posibile <u>Alte măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului în afară de informațiile despre produs</u> Regimul legal: medicament numai pe bază de prescripție medicală <u>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului:</u> Nu există
Activități suplimentare de Farmacovigilență	<u>Activități de rutină de farmacovigilență, în afară de raportarea reacțiilor adverse și detectarea semnalelor:</u> • În plus față de formularul standard de colectare, se va utiliza un chestionar specific dedicat care va permite identificarea cazurilor de acidoză lactică confirmate prin valori de laborator și verificarea factorilor de risc suplimentari pentru insuficiența renală (acută) precum și alte cauze ale acidozei lactice. • Evenimentul este monitorizat îndeaproape și discutat cumulativ în fiecare raport periodic. <u>Activități suplimentare de farmacovigilență:</u> Nu există

ECA=enzimă de conversie a angiotensinei; NIC = nefropatie indusă de contrast; H₂=antagoniști ai receptorilor histaminici H₂; AL=acidoză lactică; MALA=acidoză lactică asociată cu metformina; AINS = medicament antiinflamator nesteroidian; SGLT2=cotransportor sodic-glucoză de tip 2; RCP=Rezumatul caracteristicilor produsului; DZT2=diabet zaharat de tip 2

	Hipoglicemie
Dovezi pentru legarea riscului de medicament	Profilul de siguranță stabilit al glibenclamidei, studii clinice, activități de farmacovigilență, raportare spontană, screening de rutină regulat al literaturii medicale O revizuire sistematică și o meta-analiză a 25 de studii au arătat că hipoglicemia cu o valoare a glucozei $\leq 3,1$ mmol/l a fost experimentată de 10,1% din pacienții tratați cu orice sulfoniluree. Hipoglicemia severă a fost experimentată de 0,8% dintre pacienții tratați cu orice sulfoniluree (Schopman 2014). O analiză sistematică și o meta-analiză care evaluează riscul de hipoglicemie au arătat că glibenclamida a fost asociată cu un risc

	cu 52% mai mare de a experimenta cel puțin un episod de hipoglicemie comparativ cu alți secretagogi RR 1,52 [Î 95% 1,21-1,92] și cu un risc cu 83% mai mare comparativ cu alte sulfoniluree (1,83 [1,35-2,49] (Gangji 2007)). Frecvența estimată a vizitelor de îngrijire a sănătății legate de hipoglicemie, la 212.061 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 incluși în baza de date a daunelor Ingenix IMPACT, a fost de 0,054 pe an de pacient (Bron 2012). Cu toate acestea, incidența episoadelor hipoglicemice ușoare sau moderate este dificil de determinat cu exactitate, deoarece acestea sunt rareori raportate (Gabriely 2004).
Factorii de risc și grupurile de risc	Există mulți factori care cresc riscul de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care primesc medicamentul, care pot fi generali, specifici pacientului sau aplicabili populațiilor speciale (Anderson 2014). <u>Factori de risc generali:</u> • Supradozaj cu insulină sau cu secretagog de insulină • Întârzierea sau omiterea unei mese sau consumul unei mese mai mici decât cea planificată

	Hipoglicemie
	• Exerciții fizice intense neplanificate • Consumul de alcool • Interacțiunile cu alte medicamente, inclusiv insulină concomitentă. <u>Factori de risc specifici pacientului:</u> • Vârsta înaintată • Statutul nutrițional • Durata lungă a diabetului, boli renale sau hepatice (pot altera metabolismul sau eliminarea medicamentelor) • Istoricul episoadelor hipoglicemice anterioare • Populații speciale cu risc crescut: • Boli mintale și tulburări cognitive • Vârstnici (în special în cazul spitalizării și cu prognostic slab) • Sarcina (în special la vârsta gestațională de 24 până la 28 săptămâni) Populații minoritare (sărăcie, niveluri scăzute de alfabetizare).
Măsuri de reducere la minimum a riscului	<u>Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului:</u> • RCP secțiunea 4.8: Reacții adverse (cu frecvență necunoscută) • Prospect secțiunea 4: Reacții adverse posibile (nivel scăzut de glucoză din sânge: Pentru simptomele hipoglicemiei, vezi pct. 2 din Prospect, „Atenționări și precauții”).

	•RCP secțiunea 4.2: Pentru pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, doza de glibenclamidă trebuie ajustată cu atenție pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Tratatamentul trebuie să înceapă cu cea mai mică doză și aceasta să fie crescută treptat dacă este necesar, cu atenție specială la precauțiile descrise în secțiunea 4.4. •Risc de hipoglicemie în Prospect secțiunea 2 (Ce trebuie să știți înainte să utilizați Glucovance – Atenționări și precauții) •Caracterizarea hipoglicemiei și a factorilor de risc în RCP secțiunea 4.4. <u>Alte măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului în afară de informațiile despre produs</u> Regimul legal: Medicament numai pe bază de prescripție medicală <u>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului:</u> Nu există
Activități suplimentare de Farmacovigilență	<u>Activități de rutină de farmacovigilență, în afară de raportarea reacțiilor adverse și detectarea semnalelor:</u> Nu există <u>Activități suplimentare de farmacovigilență:</u> Nu există

RR = rata de raportare; RCP = Rezumatul caracteristicilor produsului

II C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață

Nu există studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață pentru Glucovance®.

II.C.2 Alte studii din Planul de dezvoltare post-autorizare

Nu se aplică