

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego

Analiza problemu decyzyjnego (APD)

Wersja 1.0

Kraków 2017

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	11
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	12
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	12
1.2.1. Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)	12
1.2.2. Etiologia i patogenezą	12
1.2.3. Rozpoznawanie.....	13
1.2.4. Przebieg naturalny.....	14
1.2.5. Obraz kliniczny.....	15
1.2.6. Powikłania	15
1.2.7. Rokowanie	19
1.2.8. Epidemiologia	23
1.2.9. Obciążenie społeczne	27
1.2.10. Aktualne postępowanie medyczne	29
1.2.11. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2	41
1.3. Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.....	53
1.4. Wybór populacji docelowej.....	53
1.5. Liczebność populacji docelowej	55
1.6. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)	58
1.6.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	64
1.6.2. Rekomendacje agencji HTA	65
1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	71
1.8. Dobór punktów końcowych	73
1.9. Zakres analiz	75
1.9.1. Analiza efektywności klinicznej	75
1.9.2. Analiza ekonomiczna	77
1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	78
2. Piśmiennictwo	79
3. Załączniki	90
3.1. Opis komparatora – metformina.....	91

3.2.	Opis komparatora – akarboza	97
3.3.	Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – gliklazyd	102
3.4.	Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glimepiryd.....	108
3.5.	Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glipizyd.....	115
3.6.	Opis komparatora – inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna).....	121
3.7.	Opis komparatora – inhibitor DPP-4 (sitagliptyna)	128
3.8.	Opis komparatora – agonista GLP-1 (liraglutyd)	134
3.9.	Status refundacyjny komparatorów empagliflozyny refundowanych w warunkach polskich 139	
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	160
3.11.	Spis tabel	161
3.12.	Spis ilustracji.....	162

Wykaz skrótów

AACE	<i>American Association Of Clinical Endocrinologists</i>
ABI	wskaźnik kostka-ramię (z ang. <i>ankle-brachial index</i>)
ACCORD	akronim od nazwy badania <i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ACE	<i>American College Of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADS	<i>Australian Diabetes Society</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System</i>)
ATP	adenozynotrójfosforan (z ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FPG	stężenia glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i>)
HOMA	model oceny homeostazy (z ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>)
HR	ryzyko względne (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. <i>impaired fasting glucose</i>)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)
LAA	długodziałające analogi insuliny ludzkich (z ang. <i>long-acting insulin analogue</i>)
LADA	późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych (z ang. <i>latent autoimmune diabetes in adults</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)

MACE	punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>major adverse cardiovascular endpoint</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	prawidłowa tolerancja glukozy (z ang. <i>normal glucose tolerance</i>)
NHS	<i>National Health Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPH	insulina ludzka o pośrednim czasie działania
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetics</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (z ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPAR-γ	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ (z ang. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	<i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RACGP	<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>
RAIA	analogi insuliny szybko działające
RHI	insuliny krótko działające
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SGLT-2	kotransporter sodowo-glukozowy (z ang. <i>Sodium-Glucose Transport Proteins Type 2</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SU	pochodna sulfonylomocznika (z ang. <i>sulfonylureas</i>)
TDD	całkowita dzienna dawka (z ang. <i>Total Daily Dose</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Problem decyzyjny

Analiza problemu decyzyjnego obejmuje zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 wywołana jest postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny, rozwijającym się w warunkach insulinooporności i należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych. Do jej rozwoju u większości pacjentów dochodzi dopiero w momencie ekspozycji na niekorzystne czynniki, zwiększające poziom insuliny i insulinooporności, do których zalicza się nadwagę i otyłość, małą aktywność fizyczną czy nadciśnienie tętnicze.

W ponad połowie przypadków cukrzyca typu 2 przebiega bezobjawowo, co sprzyja rozwojowi powikłań i opóźnia moment postawienia diagnozy. Do typowych objawów cukrzycy zalicza się utrzymujący się podwyższony poziom glukozy we krwi, który powoduje zwykle wystąpienie objawów tj. wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność wynikające z odwodnienia oraz rzadziej chudnięcie. Do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy należy oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Przebieg cukrzycy typu 2 jest dynamiczny i postępuje od dominującej insulinooporności poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β trzustki. W przebiegu choroby dochodzi do rozwoju licznych powikłań, które można sklasyfikować jako

ostre i przewlekłe. Dzięki dostępności leków obniżających stężenie glukozy we krwi oraz licznych preparatów insuliny, powikłania ostre cukrzycy nie są dziś główną przyczyną śmiertelności, a najistotniejszy wpływ na rokowanie ma obecność powikłań sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że zachorowanie na cukrzycę obniża oczekiwaną długość życia o około 8 lat, natomiast jednoczesne występowanie cukrzycy oraz przebyte udaru mózgu zwiększa tę utratę dwukrotnie.

W 2014 r. rozpowszechnienie cukrzycy w populacji polskiej wynosiło 6,08%, a zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce szacuje się na około 200 przypadków na 100 000 osób.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu i masy ciała, przy czym cele terapeutyczne są zindywidualizowane, a kompleksowa terapia obejmuje edukację pacjenta, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny oraz leczenie farmakologiczne.

Farmakoterapia cukrzycy typu 2, zgodnie zarówno z polskimi jak i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej, obejmuje kilka etapów, które są odzwierciedleniem progresywnego charakteru choroby. Pierwszą linię postępowania farmakoterapeutycznego we wszystkich odnalezionych zaleceniach stanowi monoterapia metforminą (lub jeśli jej stosowanie jest przeciwwskazane monoterapia pochodnymi sulfonilomocznika), do której w przypadku nieosiągnięcia założonych celów terapeutycznych dołączane są kolejne leki doustne i/lub insulina. Spośród nich inhibitory SGLT-2, do których należy empagliflozyna, zalecane są zwykle jako II lub kolejna linia leczenia, do stosowania w ramach skojarzeń dwu- lub trójlekowych.

Należy także zwrócić uwagę, że odnalezione wytyczne kliniczne podkreślają wagę oceny poszczególnych terapii pod kątem możliwości ich zastosowania u chorych z chorobą sercowo-naczyniową lub wśród pacjentów z podwyższonym ryzykiem jej wystąpienia.

Oceniana interwencja

Empagliflozyna jest lekiem do stosowania doustnego, który był oceniany w próbie *EMPA-REG OUTCOME*, do której włączano chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu tym wykazano 38% zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz 32% zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, a także 34% obniżenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca i 35% obniżenie ryzyka hospitalizacji w porównaniu do placebo.

Najnowsze wytyczne kliniczne, wydane po opublikowaniu wyników próby *EMPA-REG OUTCOME* wskazują empagliflozynę jako jedną z terapii przeciwcukrzycowych (obok liraglutylu) rekomendowanych w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. W wytycznych podkreśla się także, że żaden z innych leków przeciwcukrzycowych nie pozwala na osiągnięcie takich wyników w zakresie zmniejszenia śmiertelności.

Zakres analiz

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*), *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Przeгляд systematyczny zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS (dla analizy skuteczności oraz głównej analizy bezpieczeństwa):

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii stosujący leczenie hipoglikemizujące

z wyłączeniem insuliny oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych); wymagano, by badanie uwzględniało chorych nie otrzymujących wcześniej insuliny, lub prezentowano wyniki w takiej podgrupie.

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – empagliflozyna podawana doustnie w dawkach zarejestrowanych (10 mg lub 25 mg);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowe leczenie przeciwcukrzycowe tj.: doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, kontrola glikemii (wartości HbA1c i FPG); śmiertelność, częstość występowania poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i MACE, bezpieczeństwo: częstość występowania epizodów hipoglikemii, zmiana parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (np. masy ciała chorych, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych), zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowozatorowych, złamań); jakość życia;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączo-

nych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywnotnego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny w terapii cukrzycy typu 2 oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia empagliflozyną, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Jardiance® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Jardiance®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT*

2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzyca zdefiniowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wywołaną poprzez defekt wydzielania lub działania insuliny. Na skutek długotrwałego utrzymywania się hiperglikemii w jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia oraz zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, w tym naczyń krwionośnych (Sieradzki 2016).

Z uwagi na etiologię schorzenia wyróżniono cztery główne typy cukrzycy (Tabela 1), przy czym klasyfikacja ta umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania jej etiologii (Sieradzki 2016).

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (ADA 2017, Sieradzki 2016).

Klasyfikacja	Charakterystyka
cukrzyca typu 1	<ul style="list-style-type: none"> spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki, którego przyczyną jest proces immunologiczny lub przyczyna nie jest znana (idiopatyczna), co zwykle doprowadza do bezwzględnego niedoboru insuliny,
cukrzyca typu 2	<ul style="list-style-type: none"> wywołana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny rozwijającym się w warunkach insulinooporności,
cukrzyca o znanej etiologii	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca wywołana: defektami genetycznymi czynności komórek β trzustki lub działania insuliny, chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatiami, przez leki lub inne substancje chemiczne, zakażenia, inne zespoły genetyczne niekiedy związane z cukrzycą,
cukrzyca ciążowa lub cukrzyca w ciąży	<ul style="list-style-type: none"> diagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży.

1.2.2. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza cukrzycy typu 2 jest procesem złożonym, w którym istotne znaczenie mają interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, a także upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność o różnym nasileniu (Sieradzki 2016). Istnieje wiele dowodów naukowych

przemawiających za silnym wpływem czynników genetycznych na rozwój cukrzycy typu 2, w tym wyniki badań nad bliźniętami, jednak jak do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za jej rozwój, co wspiera hipotezę o dziedziczeniu wielogenowym (Hupfeld 2016). U większości osób do rozwoju cukrzycy typu 2 dochodzi dopiero w momencie ekspozycji na niekorzystne czynniki przyczyniające się do zwiększenia poziomu insuliny i insulinooporności (Alejandro 2015, Hupfeld 2016). Zaliczane są do nich głównie otyłość, mała aktywność fizyczna oraz starszy wiek (Hupfeld 2016). Z uwagi na powyższe spośród populacji ogólnej można wyróżnić grupy osób szczególnie narażone na rozwój cukrzycy:

Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (Filipek 2009, Sieradzki 2016).

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę

- stan przedcukrzycowy – IFG 5,6-6,9 mmol/l lub IGT – glikemia w 120 min. po doustnym obciążeniu 75 mg glukozy (OGTT) 7,8-11,0 mmol/l;
- nadwaga i otyłość (zwłaszcza typu brzuszego): BMI ≥ 25 kg/m² lub obwód talii > 80 cm u kobiet i > 94 cm u mężczyzn;
- występowanie rodzinne cukrzycy wśród krewnych I stopnia;
- niska aktywność fizyczna lub jej nagłe zaprzestanie;
- przynależność do grupy etnicznej lub środowiskowej o zwiększonej predyspozycji do zachorowania na cukrzycę (Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy);
- cukrzyca ciążowa w wywiadzie;
- urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg;
- nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mmHg);
- choroba układu sercowo-naczyniowego;
- stężenie HDL < 40 mg/dl lub stężenie trójglicerydów > 150 mg/dl;
- mukowiscydoza;
- wiek > 45 lat.

IFG nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *impaired fasting glucose*);

IGT nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*);

OGTT doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*).

1.2.3. Rozpoznawanie

Zgodnie z wytycznymi *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać raz do roku wśród pacjentów z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (Tabela 2) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. roku życia raz na trzy lata (PTD 2016).

Do badań tych należą oznaczenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w momencie występowania objawów choroby (glikemia przygodna) i na czczo oraz doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) (PTD 2016). Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej oznacza się za pomocą metod enzymatycznych z użyciem analizatora biochemicznego. Z kolei doustny test tolerancji glukozy wykonywany jest na czczo, 8-14 godzin po ostatnim posiłku, u osoby wypoczętej i po przespanej nocy, po 3 dniach spożywania przeciętnej diety o normalnej zawartości węglowodanów. Po pobraniu krwi żyłnej na czczo pacjent wypija w ciągu 5 minut 250-300 ml wody, w której rozpuszczono 75 g bezwodnej glukozy. Krew do badania pobiera się po 120 minutach oczekiwania, w czasie których pacjent powi-

nien powstrzymać się od wykonywania wysiłku fizycznego, palenia tytoniu i spożywania dodatkowych posiłków (Sieradzki 2016). Obecnie nie zaleca się stosowania w diagnostyce cukrzycy oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną tego testu w rozpoznaniu cukrzycy dla populacji polskiej (PTD 2016). Z kolei eksperci *American Diabetes Association* (ADA) dopuszczają rozpoznanie na podstawie wartości HbA1c (odpowiednio 5,7-6,4% dla stanu przedcukrzycowego oraz > 6,5% dla cukrzycy), oznaczonych za pomocą certyfikowanych i standaryzowanych metod (ADA 2017).

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg zaleceń PTD podsumowano poniżej:

Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (PTD 2016).

Glikemia przygodna ^a	Glikemia na czczo ^b	Glikemia w 120. minucie testu OGTT wg WHO
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo (NGT)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)
	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*

a oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku;

b oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku;

IFG nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *impaired fasting glucose*);

IGT nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*);

NGT prawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *normal glucose tolerance*);

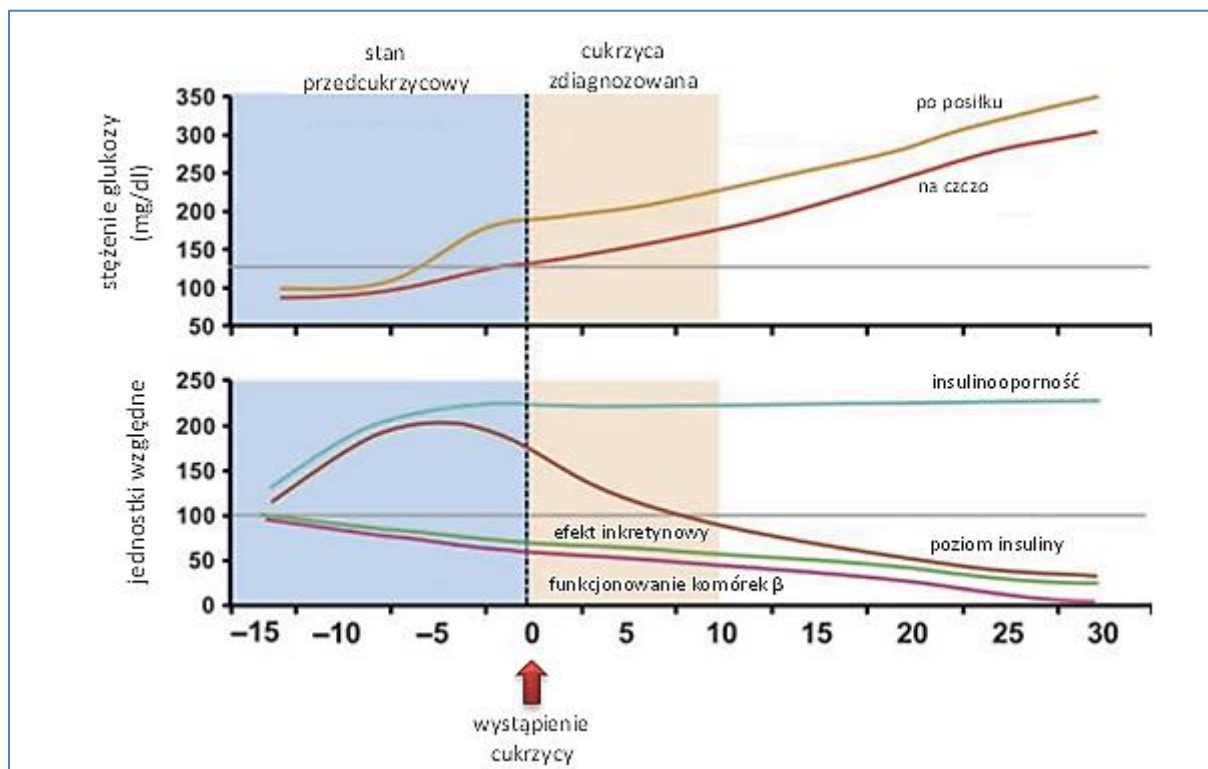
OGTT doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*);

* do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

1.2.4. Przebieg naturalny

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o postępującym i dynamicznym przebiegu (Sieradzki 2016, Hupfeld 2016) (Schemat 1). U większości chorych pierwszym etapem choroby jest rozwój insulinooporności, która w początkowym etapie kompensowana jest poprzez zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, skutkujące hiperinsulinemią pozwalającą utrzymać relatywnie prawidłowe stężenie glukozy. U części chorych kompensacyjna hiperinsulinemia jest niewystarczająca i dochodzi u nich do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). Pomimo, iż stan ten u części z nich może być odwracalny, należy go traktować jako przejściowy etap w rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza wśród osób pochodzących z niektórych grup etnicznych (Hupfeld 2016). Ostatnim etapem rozwoju choroby jest całkowite wyczerpanie możliwości wydzielniczych komórek β trzustki (Sieradzki 2016).

Schemat 1. Przebieg naturalny cukrzycy typu 2 (za Tobin 2012, zmieniono).



1.2.5. Obraz kliniczny

Cechą wspólną wszystkich typów cukrzycy jest **utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy we krwi**, które powoduje zwykle wystąpienie objawów tj.: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, a rzadziej także spadek masy ciała, kwasica ketonowa i śpiączka ketonowa czy zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego (Sieradzki 2016, PTD 2016). Należy jednak zauważyć, że objawy te występują stosunkowo częściej wśród chorych z cukrzycą typu 1 niż typu 2. Ponadto u większości chorych z cukrzycą typu 2, pomimo utrzymującej się hiperglikemii choroba przebiega bezobjawowo (Sieradzki 2016).

1.2.6. Powikłania

Długotrwały stan niewyrównania metabolicznego w przebiegu cukrzycy typu 2 przyczynia się do rozwoju powikłań (Sieradzki 2016). Można podzielić je na ostre oraz przewlekłe. Wśród **powikłań ostrych cukrzycy** można wyróżnić:

- **kwasicę i śpiączkę ketonową**, tj. ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znacznego niedoboru insuliny, których cechą charakterystyczną jest obecność ciał ketonowych w surowicy i moczu, który może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu, a którego śmiertelność wynosi 5%,

- **zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny**, czyli ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, a w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny. Zwykle występuje on u chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza w starszym wieku i u takich osób może być także pierwszą manifestacją cukrzycy. Śmiertelność związana z wystąpieniem tego powikłania szacowana jest na około 15%,
- **kwasicę mleczanową** tj. kwasicę metaboliczną z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy > 7 mmol/l, rozwijającą się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy, która występuje 5-6-krotnie rzadziej niż kwasica ketonowa, jednak jej śmiertelność wynosi około 15%,
- **hipoglikemię polekową**, czyli zmniejszenie glikemii $< 3,0$ mmol/l, niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą pojawiać się przy mniejszych wartościach glikemii lub występować, gdy glikemia przekracza 5,6 mmol/l, ale gwałtownie się zmniejszyła (*Sieradzki 2016*).

Powikłania przewlekłe dzielone są na powikłania mikroangiopatyczne (tj. retinopatia, nefropatia i neuropatia), makroangiopatyczne (związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy np. choroba sercowo-naczyniowa), reumatoidalne, dermatologiczne i zakażenia, a także zaburzenia psychologiczne i psychiczne (*Cagliero 2016*). Nie jest to jednak podział ścisły, ponieważ w rozwoju powikłań mikroangiopatycznych istotną rolę mogą odgrywać makroangiopatia i pierwotne zmiany metaboliczne. Dodatkowo zaburzenia małych naczyń dotyczą całego ustroju, a wyszczególnione powikłania mikroangiopatyczne (powikłania narządowe) są najczęstsze i prowadzą do inwalidztwa (*Sieradzki 2016*).

1.2.6.1. Powikłania mikroangiopatyczne

Najczęstszym powikłaniem cukrzycy jest **neuropatia cukrzycowa** – objawy podmiotowe stwierdza się u 25% chorych; z kolei w badaniu neurologicznym i neurofizjologicznym wykrywa się ją odpowiednio u 50% i 90% chorych. Najważniejszym czynnikiem rozwoju neuropatii cukrzycowej jest hiperglikemia (*Sieradzki 2016*) i czas trwania cukrzycy (*Cagliero 2016*). Neuropatie te można podzielić na:

1. uogólnione symetryczne polineuropatie, wśród których wyróżniana jest:
 - a. czuciowo-ruchowa,
 - b. autonomiczna,
 - c. ostra czuciowa,
2. ogniskowe i wieloogniskowe neuropatie z podziałem na neuropatie:
 - a. nerwów czaszkowych,
 - b. nerwów rdzeniowych,

- c. ogniskowe neuropatie kończyn,
- d. proksymalną ruchową
- e. współistniejącą przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizującą (*Sieradzki 2016*).

Najczęstszą formą neuropatii występującą u chorych z cukrzycą jest przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa (*Sieradzki 2016*).

Kolejnym powikłaniem mikroangiopatycznym jest **retinopatia cukrzycowa**, czyli uszkodzenie naczyń żylnych i tętniczych w obrębie gałki ocznej, mogące prowadzić do tworzenia wybroczyn i krwawienia, a w konsekwencji do zaburzeń ostrości widzenia i całkowitej utraty wzroku. Czynniki przyspieszającymi rozwój retinopatii są hiperglikemia oraz nadciśnienie tętnicze; postępowi schorzenia sprzyjają także okres ciąży lub dojrzewania i operacja zaćmy (*Sieradzki 2016*). Częstość występowania jakiegokolwiek rodzaju retinopatii wśród chorych z cukrzycą trwającą powyżej 30 lat szacowana jest na prawie 80% (*Cagliero 2016*).

Jak oszacowano jawna klinicznie **nefropatia cukrzycowa** występuje u 3-50% chorych na cukrzycę typu 2. Objawem klinicznym nefropatii jest zwiększenie przesączania kłębuszkowego albuminy, początkowo w postaci albuminurii (30-300 mg/dobę), a następnie jawnego białkomoczu, postępującego szkliwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek. Rozwój nefropatii zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych (*Sieradzki 2016*).

1.2.6.2. Powikłania makroangiopatyczne

Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka (*Sieradzki 2016*). Jest także niezależnym czynnikiem ryzyka **chorób sercowo-naczyniowych** (*Kozek 2015*). Spośród powikłań makroangiopatycznych można wyróżnić:

- chorobę niedokrwienną serca (w tym chorobę wieńcową, która obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych),
- udar mózgu,
- niedokrwienie kończy dolnych,
- nadciśnienie tętnicze (*Sieradzki 2016*).

Współistnienie cukrzycy z chorobą niedokrwienną serca obciążone jest rokowaniem gorszym niż u chorych bez cukrzycy (*Tandera 2015*). Wykazano m.in., iż ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę jest 3,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Stwierdzono ponadto, że wcześniejsze przebycie incydentu sercowo-naczyniowego jest silnym predyktorem kolejnego epizodu –

rocznie występuje on u 6,1% takich chorych z cukrzycą typu 2 (Kozek 2015). Szczególnie obciążające dla rokowania jest przebyte zawału serca (Tandera 2015). Udar mózgu występuje około 2-3 razy częściej wśród osób z cukrzycą typu 2 niż u osób bez cukrzycy, a nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 25% chorych z cukrzycą typu 2 w momencie jej rozpoznania (Sieradzki 2016). U chorych z cukrzycą częstość występowania choroby niedokrwiennej tętnic obwodowych wzrasta wraz z wiekiem i czasem trwania cukrzycy (Janeczko 2007).

1.2.6.3. Inne przewlekłe powikłania cukrzycy

Ważnym powikłaniem cukrzycy jest **zespół stopy cukrzycowej**, czyli zespół objawów obejmujących zakażenie, owrzodzenie i/lub destrukcję tkanek głębokich stopy oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania, w których etiopatogenezie odgrywa rolę zarówno czynnik neuropatyczny, jak i naczyniowy (Sieradzki 2016). Z kolei **zmiany skórne** występują u 25-30% chorych z cukrzycą i mogą mieć postać:

Tabela 4. Zmiany skórne stanowiące przewlekłe powikłania cukrzycy (Sieradzki 2016).

Rodzaj zmian skórnych	Charakterystyka
zmiany zanikowe skóry	<ul style="list-style-type: none"> ewoluują od wykwitów plamistych lub plamistogrudkowych o barwie czerwonej do brunatnych przebarwień, niekiedy z teleangiektazjami, występują u około 45% chorych z cukrzycą typu 2,
pęcherzyca cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> jest rzadkim powikłaniem o niejasnej patogenezie, ma postać pęcherzy umiejscowionych głównie na stopach i rękach, a niekiedy na bliższych częściach kończyn, a po których pęknięciu tworzą się nadżerki,
tłuszczowate obumieranie skóry	<ul style="list-style-type: none"> okrągłe lub owalne zmiany o charakterze rumienia zlokalizowane są głównie na przedniej powierzchni podudzia i przechodzą w zmiany guzkowate, zanikowo-bliznowaciejące, o zabarwieniu woskowym, zwłaszcza w środkowej części, czasem wrzodziejące, występuje u 0,3% chorych i koreluje z mikroangiopatią,
rumieniec cukrzycowy	<ul style="list-style-type: none"> czerwone zabarwienie skóry (najczęściej twarzy, ale także rąk i stóp), któremu towarzyszy wypadanie brwi, występuje w przypadku długo trwającego niewyrównania cukrzycy, a jego przyczyną jest rozszerzenie naczyń i mikrotętniaki związane z mikroangiopatią skóry,
plamica cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> powstaje na skutek uszkodzenia naczyń skóry,
cukrzycowa twardzina obrzękowa	<ul style="list-style-type: none"> pogrubienie skóry, dotyczące twarzy, obręczy barkowej i górnej części klatki piersiowej, które ogranicza ruchy i mimikę, występuje u około 3% chorych,
zakażenia skóry	<ul style="list-style-type: none"> wywołane najczęściej przez dermatofity i grzyby drożdżopodobne (<i>Candida albicans</i>), towarzyszą źle wyrównanej cukrzycy,
złogi lipidowe	<ul style="list-style-type: none"> najczęściej kępki żółte na powiekach, są przejawem dyslipidemii towarzyszącej cukrzycy,
rogowacenie ciemne	<ul style="list-style-type: none"> brodawkowaty przerost naskórka z hiperpigmentacją, najczęściej w okolicy pach, okolicy podsutkowej oraz na karku,

Rodzaj zmian skórnych	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • związany z bardzo znaczną insulinoopornością o podłożu immunologicznym i genetycznym.

Zmiany stawowe w cukrzycy mogą pojawiać się na skutek nadmiernej aktywności czynników wzrostowych i zwiększonej przepuszczalności naczyń oraz glikacji kolagenu. Mogą to być:

- zespół ograniczonej ruchomości stawów,
- zespół cieśni nadgarstka,
- choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego),
- neuroosteoartropatia Charcota (*Sieradzki 2016*).

Spośród **zmian kostnych** pojawiających się u chorych na cukrzycę należy wymienić głównie te związane ze zmniejszeniem masy kostnej (osteopenię i osteoporozę uogólnioną lub miejscową), rzadziej zdarzają się przerosty kostne. **Zaburzenia psychologiczne i psychiczne** najczęściej obejmują depresję i nerwicę lękową. Wpływ cukrzycy na stan psychiczny zależy od wieku i ogólnego stanu zdrowia chorego (*Sieradzki 2016*).

Występujące w przebiegu cukrzycy typu 2 objawy i powikłania wpływają również na pogorszenie jakości życia chorych, we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu z populacją ogólną (*Golicki 2015*). Chorzy z cukrzycą odczuwają obniżenie jakości życia nie tylko w sferze fizycznej, ale także w sferze psychicznej (*Glińska 2012*). Frustracja i zniechęcenie wywołane brakiem satysfakcji z osiągniętych wyników leczenia czy konieczność ciągłej kontroli stężenia glukozy często przeradzają się w depresję, która dodatkowo pogarsza rokowanie chorych i utrudnia stosowanie się do zaleceń lekarskich (*Raport 2014*). Cukrzyca wiąże się również z ograniczeniem liczby kontaktów społecznych i towarzyskich, a dla osób młodszych (w wieku produkcyjnym) dodatkowo z pojawiającymi się trudnościami w wyborze ścieżki zawodowej. Istotny wpływ na jakość życia chorych ma wiek, w którym rozpoznano cukrzycę – im młodszy wiek, tym gorsza jakość życia oraz czas trwania choroby, którego wydłużanie się również wpływa na jej pogorszenie (*Glińska 2012*).

1.2.7. Rokowanie

Wczesna diagnoza oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec wielu poważnym powikłaniom cukrzycy typu 2, spośród których **najistotniejszy wpływ na rokowanie ma obecność powikłań sercowo-naczyniowych** (*Sieradzki 2016*).

W badaniu *Angelantonio 2015* podjęto próbę oszacowania wpływu wielochorobowości na śmiertelność na podstawie danych pochodzących z dwóch źródeł: *Emerging Risk Factors Collaboration* oraz

UK Biobank, obejmujących odpowiednio 689 300 i 499 808 osób. Jak wykazano (Tabela 5) ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zwiększa się wraz z występowaniem jednego, dwóch lub trzech wyjściowych schorzeń w porównaniu z populacją ogólną. Co ważne, **ryzyko zgonu jest najwyższe wśród osób z wyjściową obecnością cukrzycy i przebyłym zawałem serca i udarem** (*Angelantonio 2015*).

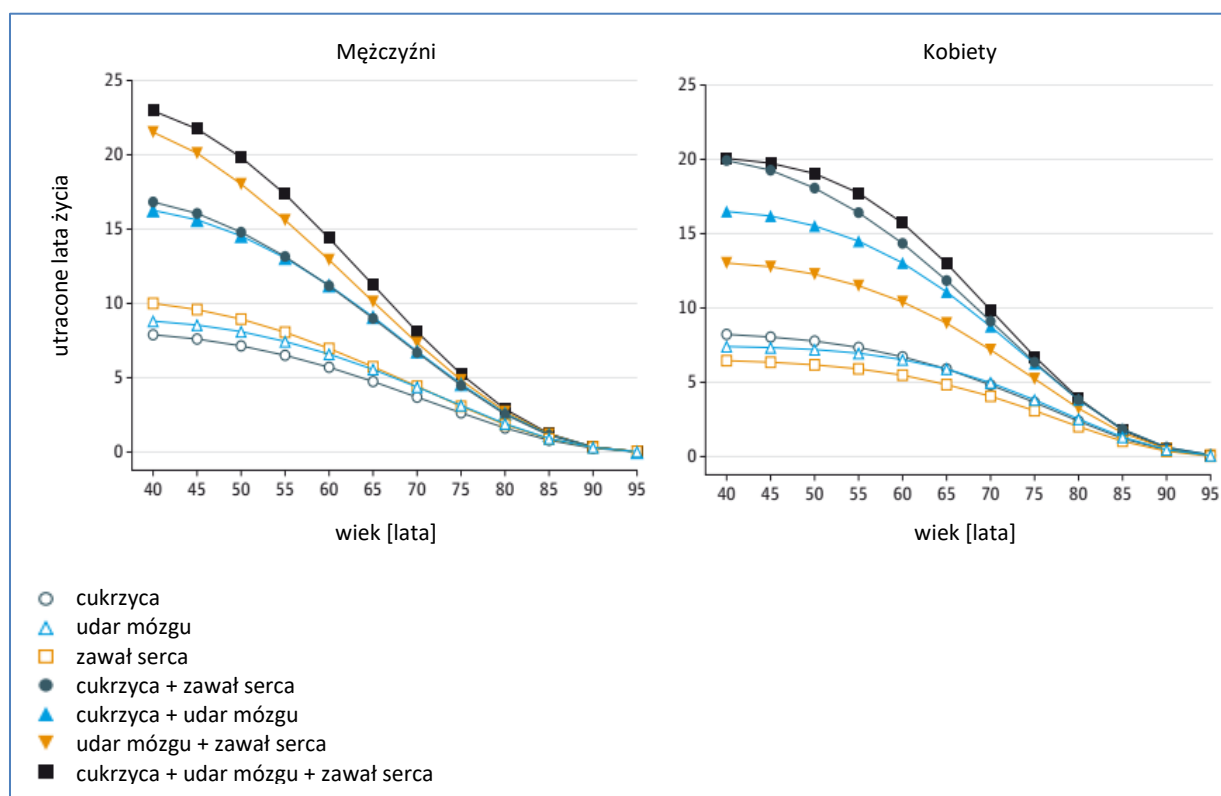
Tabela 5. Ryzyko względne zgonu w porównaniu z populacją ogólną (*Angelantonio 2015*).

Wyjściowy stan pacjenta	HR (95% CI)*	
	<i>Emerging Risk Factors Collaboration</i>	<i>UK Biobank</i>
cukrzyca	1,9 (1,8; 2,0)	1,6 (1,5; 1,8)
udar mózgu	2,1 (2,0; 2,2)	2,1 (1,9; 2,4)
zawał serca	2,0 (1,9; 2,2)	2,1 (1,9; 2,3)
cukrzyca + zawał serca	3,7 (3,3; 4,1)	4,3 (3,7; 5,0)
cukrzyca + udar mózgu	3,8 (3,5; 4,2)	3,9 (3,1; 4,9)
zawał serca + udar mózgu	3,5 (3,1; 4,0)	3,8 (2,9; 4,9)
cukrzyca + zawał serca + udar mózgu	6,9 (5,7; 8,3)	6,0 (4,2; 8,7)

* dopasowanie ze względu na wiek i płeć.

Ponadto, jak wykazano u osób w wieku 40 lat **wyjściowa obecność cukrzycy obniża oczekiwaną długość życia o około 8 lat, natomiast jednoczesne występowanie cukrzycy oraz przebycie udaru mózgu zwiększa tę utratę dwukrotnie** (średnio do 16,4 lat u kobiet i mężczyzn) (Schemat 1). Z kolei przebycie zawału serca u pacjentów z cukrzycą skraca oczekiwaną długość życia odpowiednio o 16,8 lat u mężczyzn i 19,9 lat u kobiet, a jednoczesne wystąpienie zawału serca i udaru mózgu odpowiednio o 22,9 i 20,1 lat. Analizując pozostałe grupy wiekowe autorzy próby odnotowali, iż u osób w starszym wieku wystąpienie wymienionych czynników ma mniejszy wpływ na oczekiwaną długość życia (*Angelantonio 2015*).

Schemat 2. Utracone lata życia w porównaniu z populacją ogólną (za Angelantonio 2015, zmieniono).



Wyniki dużych badań z randomizacją wskazują, iż poprawa kontroli glikemii związana jest ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, jednak korzyści odnotowywano głównie wśród chorych z krótkim czasem trwania choroby, u których choroba sercowo-naczyniowa nie była odnotowywana w wywiadzie (Leiter 2013). Metaanaliza danych pochodzących z badań *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* oraz *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* przeprowadzona przez członków *Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) Group* będących jednocześnie badaczami zaangażowanymi w przeprowadzenie wymienionych prób wykazała, że wdrożenie zintensyfikowanej kontroli glikemii w porównaniu z leczeniem mniej zintensyfikowanym wiązało się ze zmniejszeniem częstości głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych: HR = 0,91 (95% CI: 0,84; 0,99) i zawałów serca: HR = 0,85 (95% CI: 0,76; 0,94). Nie odnotowano jednak zmian w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, HR = 1,04 (95% CI: 0,90; 1,10). Co istotne wśród chorych z wymienionych prób obserwowano istotną heterogeniczność związaną z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych – wśród pacjentów, u których w wywiadzie nie odnotowano choroby sercowo-naczyniowej obserwowano zmniejszenie częstości takich zdarzeń (HR = 0,84 [95% CI: 0,75; 0,94]), podczas gdy w grupie chorych z wcześniejszą historią zachorowania nie odnotowano poprawy (HR = 1,00 [95% CI: 0,89; 1,13]) (Turnbull 2009).

Obszerniejsza metaanaliza, obejmująca łącznie 14 badań klinicznych z randomizacją oceniająca wpływ różnych schematów obniżających stężenie glukozy (zarówno farmakoterapeutycznych, jak i postępowania dietetycznego) na ryzyko sercowo-naczyniowe wykazała, że intensywne obniżanie stężenia glukozy przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niewydolności serca (HR = 1,14 [95% CI: 1,01; 1,30]; p = 0,041), należy jednak zauważyć, że ryzyko to było wyższe w przypadku niektórych ze stosowanych leków, zwłaszcza agonistów PPAR- γ . Jednocześnie wykazano, że intensyfikacja leczenia powoduje nieznaczne obniżenie ryzyka wystąpienia głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 0,95 [95% CI: 0,91; 0,99]; p = 0,014), jednak efekt ten był zauważalny głównie dzięki obniżeniu ryzyka występowania zawału mięśnia sercowego (Udell 2015).

Podsumowując, wciąż nie jest jasne czy intensywne zmniejszanie stężenia glukozy u chorych z cukrzycą wpływa korzystnie na ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Dodatkowo, w przypadku niektórych grup leków np. tiazolidinedionów wykazano, że ich stosowanie u chorych z cukrzycą wiąże się z zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i są one przeciwwskazane w terapii osób z objawową niewydolnością serca (ADA 2017). **Właściwe wyrównanie glikemii przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego wśród chorych z cukrzycą, zwłaszcza z jawną chorobą sercowo-naczyniową stanowi wciąż niezaspokojoną potrzebę kliniczną (Bennett 2014).**

1.2.8. Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej – pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dla poszczególnych parametrów związanych z populacją docelową.

Według najnowszych oszacowań, opartych o analizę danych zgromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia tj. unikalnych numerach PESEL osób realizujących recepty na leki refundowane (doustne leki przeciwcukrzycowe, insuliny) i paski do glukometrów rozpowszechnienia cukrzycy w populacji polskiej w 2014 r. wynosiło 6,08% r. (Walicka 2015). W dostępnej literaturze napotkać można również na wyższe wartości takich oszacowań – dla roku 2014 r. odpowiednio 7,6% i 8,9% w publikacjach *IDF 2015* i *WHO 2014*, jednak różnice te mogą wynikać z innej metodologii ich przeprowadzenia. Szacuje się, że spośród chorych z cukrzycą osoby z cukrzycą typu 2 stanowią 80-90% przypadków (Witek 2012, WHO 2015). Z kolei zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce szacuje się na około 200 przypadków na 100 000 osób (Sieradzki 2016).

Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
cukrzyca				
<i>NATPOL 2011</i> (Rutkowski 2014)	18-79 lat	2011 r.	<ul style="list-style-type: none"> osoby świadome choroby: 5% osoby nieświadome choroby)[^]: 1,7% 	-
<i>IDF Diabetes Atlas</i> (<i>IDF 2013, IDF 2014, IDF 2015</i>)	20-79 lat	2013 r.	6,50%	-
		2014 r.	7,08%	-
		2015 r.	7,6% (95% CI: 6,6; 21,5) ^{^^}	-
<i>Polakowska 2011</i>	20-74 lat	2003-2005	6,8%	-
<i>Walicka 2015</i>	populacja ogólna	2014 r.	<ul style="list-style-type: none"> na podstawie kodów ICD-10: 4,61% na podstawie refundacji OADs, insuliny i pasków do glukometrów: 6,08% 	-
<i>WHO 2014</i>	≥ 18 lat	2014 r.	8,9% (95% CI: 4,7; 13,20)*	-

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
cukrzyca typu 2				
<i>Sieradzki 2016</i>	populacja ogólna	-	1,6-4,7%	200: 100 000 osób
<i>Fendler 2012</i>	0-18 lat	2012 r.	1,0:100 000	-

^ spełniające kryteria cukrzycy na podstawie oznaczenia stężenia glukozy na czczo;

^^ dane prognozowane;

* wartość standaryzowana do wieku;

OADs doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. *oral antidiabetic agents*).

Wydaje się jednak, iż najbardziej wiarygodne oszacowanie liczebności populacji chorych z cukrzycą typu 2 oparte być może na danych przekazanych bezpośrednio przez Narodowy Fundusz Zdrowia do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ujętych w poniższym zestawieniu:

Tabela 7. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.

Rok	Liczba chorych	Źródło
2011	2 271 985 [^]	<i>AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013</i>
2012	2 221 580 [^]	<i>AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013</i>
2013	1 815 211 ^{^^}	<i>AOTMiT Levemir 2014</i>
	1 463 746 [^]	<i>AOTMiT Forgixa 2015</i>
2014	1 627 909 [^]	<i>AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016</i>
2015	1 631 143 [^]	<i>AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016</i>

[^] chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniami E11 wg ICD-10);

^{^^} chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniami E11-E11.9 wg ICD-10).

Oszacowanie udziału osób z zawałem serca lub niestabilną dławicą piersiową lub chorobą niedokrwinną serca lub udarem mózgu lub chorobą zarostową tętnic obwodowych wśród chorych z cukrzycą lub cukrzycą typu 2 jest utrudnione, gdyż jak do tej pory w Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych pod tym kątem. Z tego względu odnalezione wartości cechuje duża rozbieżność, która może być wynikiem różnej metodologii badań, liczebności prób i różnic w charakterystykach włączonych chorych. Podsumowanie odnalezionych badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
zawał serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
<i>Kudaj-Kurowska</i>	249	57,24 ± 4,76	9%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
2014				Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
Gać 2009	44	55,7 ± 10,5	9,09%	chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni farmakologicznie; mieszkańcy wsi Boguszycze w powiecie oleśnickim na Dolnym Śląsku
REG-DIAB 2008	14 449	mediana: 62	13,9%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
Kinalska 2004	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	14,9%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
Dzida 2002	172	65,9 ± 9,9	25%	chorzy z cukrzycą typu 2 skierowani z różnych przyczyn na Oddział Medycyny Wewnętrznej szpitala klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
zawał serca wśród chorych z cukrzycą				
Młynarczyk 2015	3 804	NSTEMI: • kobiety: 68 ± 10,3 • mężczyźni: 64 ± 11,0 STEMI: • kobiety: 67,2 ± 11,6 • mężczyźni: 60,9 ± 11,1	NSTEMI wśród: • kobiet z cukrzycą: 49,6% • mężczyzn z cukrzycą: 35,1% STEMI wśród: • kobiet z cukrzycą: 44,6% • mężczyzn z cukrzycą: 27,5%	chorzy leczeni inwazyjnie w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze

NSTEMI grupa chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST;
 STEMI grupa chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST;

Tabela 9. Udział chorych z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
cukrzyca wśród chorych z niestabilną dławicą piersiową				
Poloński 2007	42 232	64,9 ± 11,0	22,1%	chorzy z rejestru PL-ACS;

PL-ACS Polski Rejestr Ostrego Zespołu Wierćcowych (z ang. *The Polish Registry of Acute Coronary Syndromes*);

Tabela 10. Udział chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
choroba niedokrwienna serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
Kinalska 2004	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	42,57%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
Kudaj-Kurowska 2014	249	57,24 ± 4,76	42%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
Dudzińska	52	63,1 ± 10,1	34,6%	chorzy z cukrzycą typu 2 hospitalizowani w Klinice Endokrynologii lub leczeni

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
2011				ambulatoryjnie w Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej i Wojewódzkiej Przychodni Diabetologicznej w Lublinie
REG-DIAB 2008	14 449	mediana: 62 lata	33,8%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
Nazimek-Siewniak 2002	2 175	56 ± 12	11%	chorzy nowozdiagnozowani leczeni ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; choroba niedokrwienna serca (z ang. <i>coronary artery disease</i>) definiowana jako dusznica bolesna zdefiniowana zgodnie z kryteriami klinicznymi WHO i potwierdzona przez nieprawidłowości elektrokardiogramu lub testów wysiłkowych, niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji lub zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem i śmiertelny)
choroba wieńcowa serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
Drzewoski 2008	115	65,8 ± 11,99	57%*	chorzy z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania rekrutowani z dwóch oddziałów medycyny wewnętrznej
Witek 2012	6 119	63,8 ± 10,4	41,0%	wyniki Pilotażowego projektu Rejestr Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce prowadzonego wśród chorych leczonych w ośrodkach diabetologicznych II stopnia
Cyganek 2006	182 (chorzy bez retinopatii) 85 (chorzy z retinopatią)	-	<ul style="list-style-type: none"> chorzy bez retinopatii: 37,5% chorzy z retinopatią: 45,7% 	-
Łagowska-Batyra 2010	703 (499 mieszkańców wsi i 204 mieszkańców miast)	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 63,3 ± 12,2 mieszkańcy miasta: 62,3 ± 12,3 	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 29,3% mieszkańcy miast: 26,2% 	chorzy hospitalizowani w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Radziszewski 2006	62	-	27%	badanie prowadzono wśród chorych z Oddziału Medycyny Wewnętrznej w Dąbrowie Tarnowskiej

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 11. Udział chorych z udarem i cukrzycą typu 2.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
udar mózgu wśród chorych z cukrzycą typu 2					
REG-DIAB 2008	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	sierpień-listopad 2002	6,5%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
Kinalska 2004	14 449	mediana: 62 lata	2006	6,27%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
Gorska-Ciebiada 2014	276	73,6 ± 4,8 lat	-	5,07%	chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice należącej do Oddziału Medycyny Wewnętrznej i Diabeto-

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
					logii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1. w Łodzi; cukrzyca zdiagnozowana ≥ 1 r. wcześniej
Buraczynska 2011	892	60,3 \pm 18	2004-2008	5%	chorzy leczeni na Oddziale Medycyny Wewnętrznej, Endokrynologii i Nefrologii oraz ambulatoryjnie w Klinice Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Bała 2009 (ARETAEUS1)	leczeni przez: • diabetologów: 564 • innych lekarzy: 1150	leczeni przez: • diabetologów: 59,0 \pm 11 • innych lekarzy: 60,0 \pm 11	styczeń-kwiecień 2009	leczeni przez • diabetologów: 5,1% • innych lekarzy: 3,5%	chorzy z cukrzycą zdiagnozowana w ciągu ostatnich 2 lat; do innych lekarzy należeli głównie lekarze POZ i medycyny wewnętrznej
Nazimek-Siewniak 2002	2175	56 \pm 12	1980-1994	1,6%	nowozdiagnozowani chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; udar mózgu zarówno niezakończony zgonem jak i śmiertelny

Tabela 12. Udział chorych z chorobą zarostową tętnic obwodowych i cukrzycą typu 2.

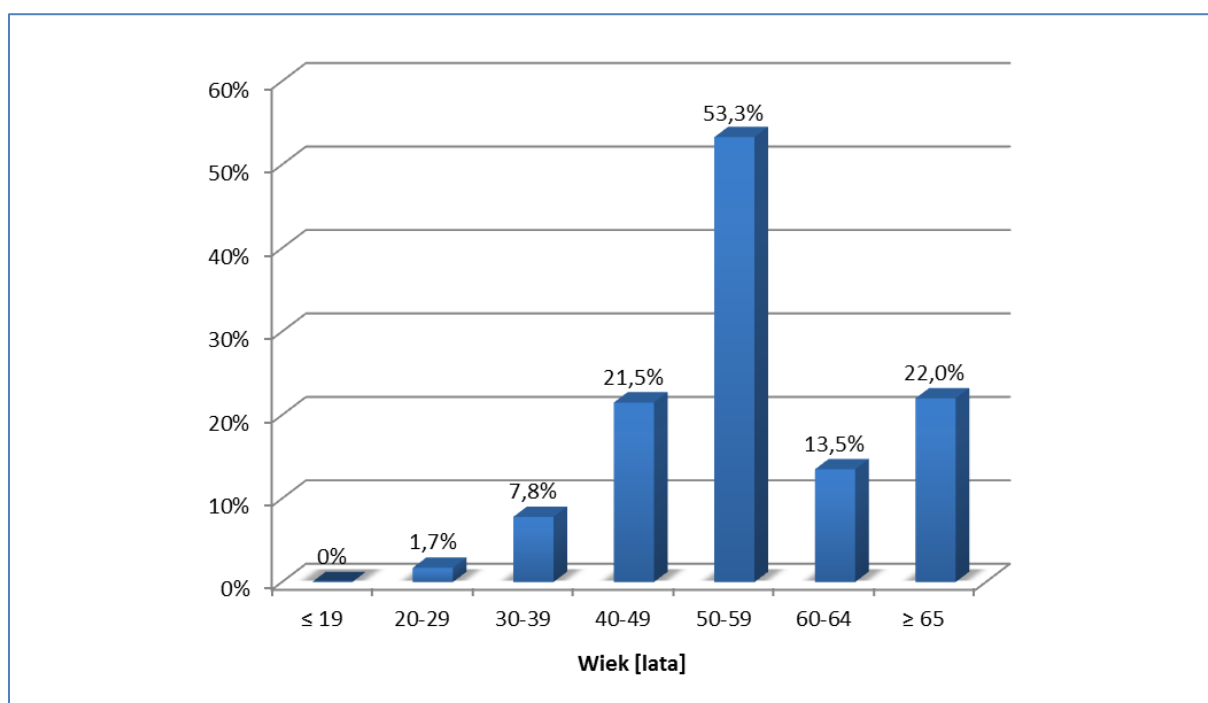
Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
Kinalska 2004	14 449	mediana: 62 lata	2006	30,69%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
Dziemidok 2012	175	61,63 \pm 10,17	2009-2011	17,71%	chorzy skierowani na oddział diabetologiczny z powodu podwyższonego stężenia glukozy we krwi, których choroba nie mogła być kontrolowana w warunkach ambulatoryjnych przez lekarza POZ; zarostową chorobą tętnic obwodowych definiowano jako ABI $< 0,9$
Witek 2012	6119	63,8 \pm 10,4	2006-2009	11,0%	wyniki Pilotażowego projektu Rejestr Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce prowadzonego wśród chorych leczonych w ośrodkach diabetologicznych II stopnia
Kudaj-Kurowska 2014	249	57,24 \pm 4,76	-	6%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi

1.2.9. Obciążenie społeczne

Ze względu na skalę zjawiska, dynamiczny wzrost zachorowań oraz przewlekły charakter należy uznać cukrzycę za chorobę społeczną, wymagającą długiej i regularnej opieki lekarskiej (Gałązka-Sobotka 2014).

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2012 r. w związku z cukrzycą typu 2 wydano 39,8 tys. zaświadczeń lekarskich z tytułu choroby własnej na 555,8 tys. dni absencji chorobowej (*Gałązka-Sobotka 2014*), podczas gdy do roku 2015 r. liczba takich zaświadczeń wzrosła o kolejny 1% (*ZUS 2016*). Wśród osób, którym w 2012 r. wydano przynajmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej cukrzycą typu 2 największą grupę stanowili chorzy w wieku 50-59 lat (53,3%) oraz 40-49 lat (21,5%), a więc osoby w wieku produkcyjnym (Schemat 3). (*Gałązka-Sobotka 2014*). Ponadto w roku 2015 wydano odpowiednio 226 orzeczeń pierwszorazowych i 1 363 orzeczeń ponownych do celów rentowych (*ZUS 2016*).

Schemat 3. Struktura wiekowa osób ubezpieczonych w ZUS, którym w 2012 r. wydano przynajmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej cukrzycą typu 2 (Gałązka-Sobotka 2014).



Określenie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z cukrzycą jest utrudnione ze względu na jej złożony przebieg, w którym występują liczne powikłania. Można jednak wśród nich wyróżnić koszty bezpośrednie medyczne (koszty świadczeń oraz koszt refundacji leków i pasków do glukometrów) i niemedyczne (np. koszty transportu chorego czy dostosowania pomieszczeń), a także koszty pośrednie związane z utratą wydajności spowodowaną przedwczesnym odejściem z rynku pracy, zmniejszeniem wydajności pracownika z powodu odczuwanych objawów lub jego nieobecnością (absenteizmem). W raporcie „Cukrzyca ukryta pandemia” na podstawie danych przekazanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Narodowy Fundusz Zdrowia i Główny Urząd Statystyczny oszacowano, że w 2013 r. łączny koszt leczenia cukrzycy i jej powikłań wyniósł co naj-

mniej 7 miliardów złotych (Tabela 13) (*Raport 2014*). Warto zauważyć, że koszty leczenia powikłań cukrzycy (bezpośrednie oraz pośrednie) stanowiły 51% wszystkich kosztów leczenia tej choroby.

Tabela 13. Koszty społeczne ponoszone w związku z cukrzycą w Polsce (*Raport 2014*).

Koszty cukrzycy w Polsce w 2013 r.	
koszty bezpośrednie [PLN]	
świadczenia specjalistyczne bez refundacji leków	398 887 262
koszty leczenia cukrzycy w POZ	263 930 863
koszty refundacji leków i wyrobów medycznych	1 137 277 683
dopłaty pacjentów	444 112 800
<u>bezpośrednie koszty powikłań</u>	<u>2 081 908 373</u>
koszty pośrednie [PLN]	
absenteizm	151 583 822
utracona produktywność z powodu zgonu	368 029 974
utracona produktywność związana z rentami z powodu niezdolności do pracy	674 362 852
utrata produktywności spowodowana rentami socjalnymi	21 352 148
<u>powikłania</u>	<u>1 494 011 359</u>
Łączny koszt:	7 035 457 136

1.2.10. Aktualne postępowanie medyczne

Cele leczenia pacjentów z cukrzycą uległy znacznej ewolucji w ciągu ostatnich 80 lat, począwszy od zapobiegania przedwczesnej śmierci, poprzez łagodzenie objawów, aż do chwili obecnej, kiedy możliwe jest osiągnięcie normalizacji glikemii, a coraz większą wagę przywiązuje się do zapobiegania lub opóźniania rozwoju powikłań choroby (*FDA 2008*).

Zgodnie z zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) postępowanie terapeutyczne w cukrzycy ma na celu wyrównanie gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wartości docelowe dla poszczególnych parametrów (Tabela 14) są zindywidualizowane i uwzględniają następujące aspekty:

- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (również osób z otoczenia chorego),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje,
- czas trwania cukrzycy,

- oczekiwaną długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- stosunek korzyści i ryzyka z uzyskania określonych wartości docelowych terapii (PTD 2016).

Tabela 14. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (PTD 2016).

Kryterium wyrównania
<p style="text-align: center;">Gospodarka węglowodanowa</p> <p>Kryterium ogólne: HbA1c ≤ 7% (≤ 53 mmol/mol);</p> <p>Kryteria szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ≤ 6,5% (≤ 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2, u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby; • <u>HbA1c ≤ 8,0% (≤ 64 mmol/mol): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub z cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi;</u> • HbA1c ≤ 6,0% (≤ 42 mmol/mol) u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży. <p>Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c ≤ 7%.</p>
<p style="text-align: center;">Gospodarka lipidowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l); • stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l); • stężenie cholesterolu frakcji LDL u młodych chorych na cukrzycę typu 1 (<40. r.ż.): dopuszczalna jest wartość docelowa < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób < 40 r.ż.); • stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)]; • stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l); • stężenie trójglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).
<p style="text-align: center;">Ciężnienie tętnicze</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg; • ciśnienie rozkurczowe: < 85 mm Hg.

HbA1c	hemoglobina glikowana;
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i>);
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>).

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i obejmuje część lub wszystkie z metod:

- edukację terapeutyczną;
- leczenie dietetyczne;
- wysiłek fizyczny;
- leczenie farmakologiczne;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;

- leczenie powikłań cukrzycy (*Sieradzki 2016*).

1.2.10.1. Edukacja terapeutyczna

Edukacja terapeutyczna jest stałym i niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego i należy objąć nią osoby z grup o zwiększonym ryzyku cukrzycy, ze stanem przedcukrzycowym oraz leczone z powodu cukrzycy. Powinna być ona prowadzona w ustrukturyzowany sposób i obejmować edukację w okresie rozpoczynania terapii, a następnie reedukację na podstawie corocznej oceny potrzeb szkoleniowych pacjenta bądź na jego prośbę. Celem edukacji pacjenta jest przekazanie podstawowych wiadomości na temat choroby i jej leczenia, naukę technik samodzielnej obserwacji objawów oraz postępowania w sytuacjach wymagających interwencji, wiadomości dotyczące rozpoznawania i leczenia komplikacji ostrych oraz przewlekłych, a także czynników ryzyka ich wystąpienia. Chorym przyjmującym insulinę lub leczonym za pomocą osobistej pompy insulinowej należy przekazać informacje dotyczące technik podawania lub obsługi urządzeń. Ponadto celem edukacji jest także wspieranie pacjenta w modyfikacji stylu życia, ze względu na zalecany sposób odżywiania oraz aktywność fizyczną (*PTD 2016*).

1.2.10.2. Leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny

Prawidłowe żywienie w cukrzycy odgrywa istotną rolę w prewencji i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy, wpływa także na poprawę ogólnego stanu zdrowia. Edukację w zakresie żywienia mogą prowadzić osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, edukator diabetologiczny) i powinna ona obejmować wskazówki dotyczące całkowitej kaloryczności diety, rozdziału kalorii na poszczególne posiłki w ciągu dnia oraz źródeł pokarmów, które zabezpieczają zapotrzebowanie kaloryczne oraz zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne. W cukrzycy typu 2 dąży się także do redukcji nadmiaru i utrzymania pożądanej masy ciała chorego, dla których podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, która powinna umożliwić powolną i systematyczną redukcję masy ciała (o ok. 0,5-1 kg/tydzień). W leczeniu cukrzycy można stosować zarówno dietę o zredukowanej ilości węglowodanów jak i dietę niskotłuszczową, a w prewencji i leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym dietę śródziemnomorską lub dietę DASH (z ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (*PTD 2016*).

Także wysiłek fizyczny stanowi integralną część postępowania leczniczego – wpływa on korzystnie na wrażliwość na insulinę i kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała. Najbardziej odpowiednią formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w wieku > 65. r.ż. i/lub z nadwagą jest szybki (do zadyszki) spacer, 3-5 razy w tygodniu (ok. 150 min tygodniowo), a u osób z cukrzycą przy współwystępowaniu nadwagi/otyłości w każdym wieku jest *nordic walking* (*PTD 2016*).

1.2.10.3. Leczenie farmakologiczne

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny, mieć progresywny charakter i być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia. Wytyczne PTD wyróżniają 4 etapy (praktyczny algorytm prowadzenia farmakoterapii w cukrzycy typu 2 przedstawia Schemat 4).

Etap 1. obejmuje modyfikację stylu życia (redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/dzień), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą. Stosowanie metforminy należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać do maksymalnej tolerowanej dawki, gdyż minimalizuje to ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych). W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów SGLT-2 lub agonisty PPAR- γ (pioglitazon). W takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, natomiast agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.

Na **etap 2.** składa się modyfikacja stylu życia wraz z doustną terapią skojarzoną w dwóch wariantach obejmujących:

- a. dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ lub
- b. terapię trójlekową z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisci receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- γ (PTD 2016).

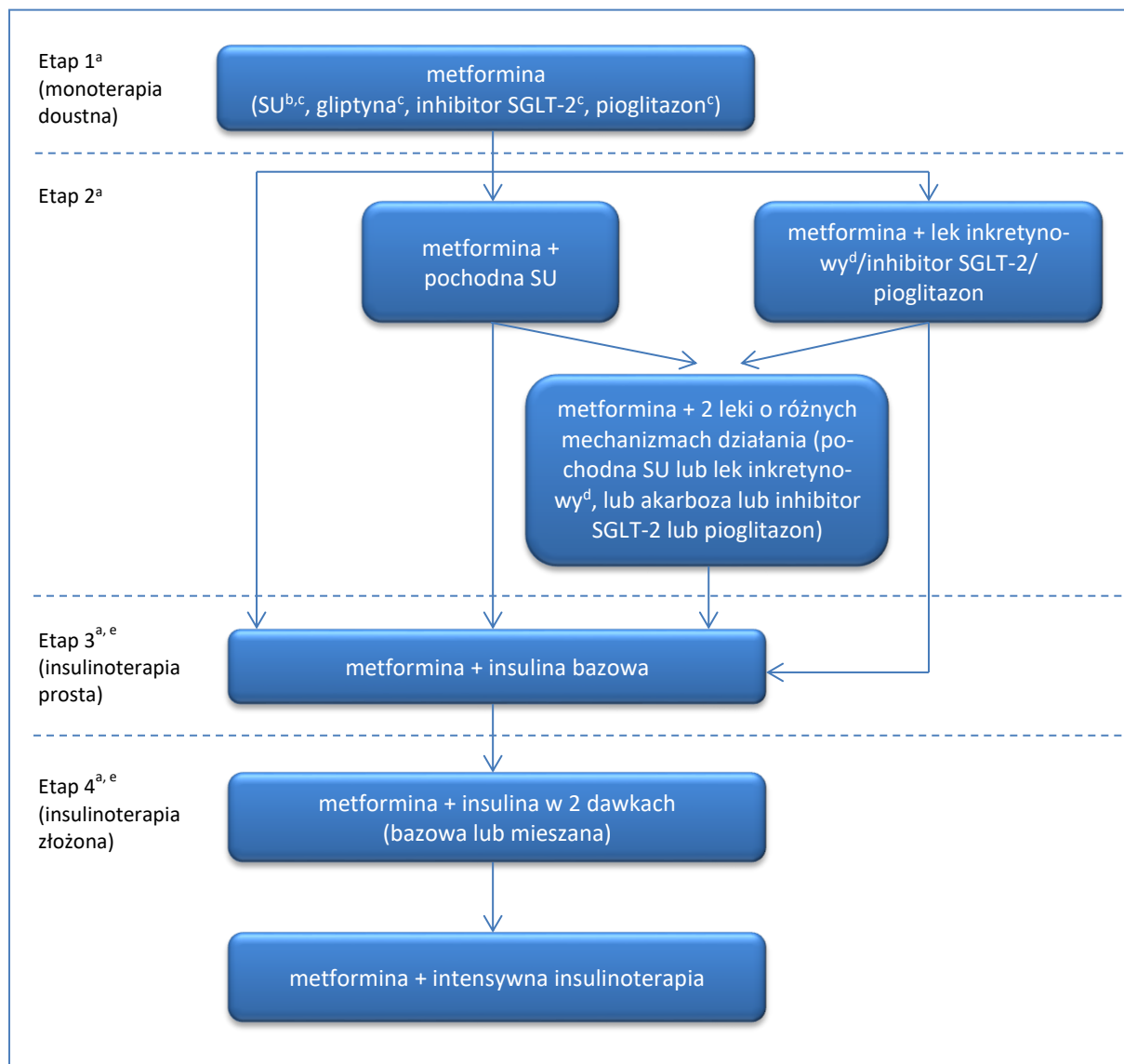
Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b (PTD 2016).

Etap 3. obejmuje modyfikację stylu życia i insulinoterapię prostą przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze, natomiast **etap 4.** modyfikację stylu życia i insulinoterapię złożoną z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach chorych, u których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożąda-

nego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ (PTD 2016).

Do kolejnego etapu leczenia należy przejść, jeśli obecnie stosowane leczenie (po 3–6 miesiącach) nie pozwala osiągnąć wartości docelowych HbA1c dla danego pacjenta (PTD 2016).

Schemat 4. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 (PTD 2016).



- SU sulfonylomocznik (z ang. *sulfonylurea*);
- SGLT-2 kotransporter sodowo-glukozowy (ang. *Sodium-Glucose Transport Proteins Type 2*);
- a na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia;
- b rzadko, ewentualnie u osób szczupłych;
- c w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy;
- d agonista receptora GLP-1 lub gliptyna;
- e istnieje możliwość skojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

Jak zaznaczono w wytycznych PTD przy wyborze leku przeciwhiperglikemicznego u chorych na cukrzycę typu 2 należy uwzględnić efekt sercowo-naczyniowy (PTD 2016).

Leki przeciwcukrzycowe można podzielić na:

- leki hipoglikemizujące, do których zaliczane są pochodne sulfonylomocznika i
- leki antyhiperglikemiczne, czyli:
 - pochodne biguanidu,
 - inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2; flozyny),
 - inhibitory α -glukozydazy,
 - leki inkretynowe – inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4; gliptyny) i agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1),
 - agonistów receptora jądrowego PPAR- γ (pochodne tiazolidynodionu) (*Sieradzki 2016*).

Pochodna biguanidu, jaką jest **metformina** jest lekiem zalecanym na pierwszym etapie terapii z jednocześnie wprowadzaną modyfikacją stylu życia (*PTD 2016*), a jej mechanizm działania jest złożony i obejmuje działanie antyhiperglikemiczne, zmniejszanie masy ciała, poprawę profilu lipidowego, obniżanie ciśnienie tętnicze i inne działania kardioprotekcyjne, a także możliwy efekt antyproliferacyjny (*Sieradzki 2016*). Co istotne, jak do tej pory nie przeprowadzono formalnej oceny redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych związanego z terapią metforminą (*Azim 2014*). Zdarzenia niepożądane związane z terapią metforminą obejmują kwasicę mleczanową oraz występujące najczęściej przejściowo biegunkę, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha i metaliczny posmak w ustach (*Sieradzki 2016*). Dodatkowo wytyczne zalecają u chorych stosujących metforminę monitorowanie poziomu witaminy B12 oraz jej suplementację (*AACE-ACE 2017*).

Spośród **pochodnych sulfonylomocznika** w Polsce stosowane są obecnie jedynie leki II generacji. Wiąże się one ze swoistymi receptorami (SUR1) znajdującymi się wokół ATP-zależnych kanałów potasowych (Kir 6.2) w błonie komórkowej komórek β trzustki i stymulują wydzielanie insuliny. Dodatkowo wykazują one metaboliczne działanie pozatrzustkowe m.in. nasilając transport węglowodanów do tkanki tłuszczowej i mięśni, syntezę glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz lipogenezę wątrobową. Z tego powodu należy stosować je w połączeniu z dietą cukrzycową i zwiększoną aktywnością ruchową u chorych bez otyłości z przeciwwskazaniami do metforminy (*Sieradzki 2016, PTD 2016*). Wśród powikłań, które powodują można wymienić hipoglikemię i przyrost masy ciała (*Sieradzki 2016*). Ryzyko hipoglikemii podczas stosowania pochodnych sulfonylomocznika jest wyższe niż w trakcie terapii innych niż insulina (*AACE-ACE 2017*). Zakończone badania RCT, w których w jednym z ramion stosowano monoterapię lekiem z tej grupy, a w których uwzględniano punkty końcowe związane z chorobą sercowo-naczyniową w ramach oceny bezpieczeństwa przynosiły rozbieżne rezultaty, sugerując jednak zwiększenie ryzyka ich wystąpienia (*Azim 2014*), co wydają się potwierdzać wyniki badań ob-

serwacyjnych (Rosenstock 2013). Do chwili obecnej nie opublikowano wyników żadnego badania RCT, którego celem byłaby ocena ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z terapią pochodnymi sulfonylomocznika. Obecnie trwa badanie *CAROLINA* porównujące glimepiryd i linagliptynę jako leczenie dodane (*add-on*) do postępowania standardowego, do którego włączono chorych z wczesną cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową lub podwyższonym ryzykiem jej wystąpienia (Azim 2014, Marx 2015, Rosenstock 2013).

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), do których zalicza się będąca przedmiotem niniejszego raportu empagliflozyna ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i powodują wydalanie jej nadmiaru z moczem, co sprzyja redukcji masy ciała i obniżaniu ciśnienia tętniczego (Sieradzki 2016). Z tego względu jednym ze zdarzeń niepożądanych związanych z terapią SGLT-2 są zakażenia układu moczowo-płciowego. Inhibitory SGLT-2 mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu (PTD 2016). Obecnie dopuszczono do obrotu kilka leków z tej grupy, jednak zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association* oraz *American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology* **empagliflozyna jest jedynym lekiem, dla którego udowodniono zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego** (ADA 2017, AACE-ACE 2017). W próbie *EMPA-REG OUTCOME*, do której włączano chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, a więc obciążonych szczególnie niekorzystnym rokowaniem, wykazano 38% zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz 32% zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (Zinman 2015), a także 34% obniżenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca (Fitchett 2016) i 35% obniżenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca wśród chorych stosujących empagliflozynę w porównaniu do placebo (Fitchett 2016, Zinman 2015).

Kolejną grupę leków stanowią **agoniści receptora jądrowego PPAR-γ** i należący do nich pioglitazon, który może być stosowany zarówno w monoterapii (przy przeciwwskazaniach do terapii metforminą), jak i w skojarzeniu z innymi lekami (w ramach terapii dwu- lub trójlekowej) (PTD 2016). Leki z tej grupy zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, zmniejszają insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi. Pioglitazon może powodować zatrzymywanie wody i obrzęki (Dormandy 2009, Sieradzki 2016), a także zaostżenia lub przyspieszone występowanie niewydolności serca i z tego względu jest przeciwwskazany u osób z zastoinową niewydolnością serca (Sieradzki 2016). W badaniu *PROactive*, do którego włączano chorych z cukrzycą i powikłaniami makrokrążeniowymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla głównego punktu końcowego tj. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem, ostrego zespołu

wieńcowego, udaru, endowaskularyzacji tętnic wieńcowych lub tętnic kończyn lub interwencji chirurgicznej i amputacji pomiędzy grupami otrzymującymi pioglitazon i placebo (Azim 2014, Dormandy 2005).

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy), zgodnie z wytycznymi PTD może być stosowana w połączeniu z metforminą i drugim lekiem o odmiennym mechanizmie działania (PTD 2016). Ze względu na bardzo duże powinowactwo do enzymu α -glukozydazy lek ten hamuje jego działanie prowadząc do zahamowania i spowolnienia trawienia polisacharydów na jego końcowym etapie, co z kolei powoduje zmniejszenie glikemii poposiłkowej i insulinemii (Sieradzki 2016). Dostępne dane sugerują, że akarboza może wywierać korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, zwłaszcza u chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy, jednak jak do tej pory nie opublikowano wyników badań RCT prowadzonych wśród chorych z cukrzycą typu 2 (Azim 2014, Holman 2016).

Do leków inkretynowych zaliczani są **agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)**. Leki te zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację receptora GLP-1, w wyniku czego zwiększa się zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Ponadto hamują one wydzielanie glukagonu, opóźniają wypróżnianie żołądka i zmniejszają łaknienie, co ułatwia redukcję masy ciała (Sieradzki 2016). Leki te wymagają podawania podskórnego i stosowane są na pierwszym lub kolejnych etapach leczenia (PTD 2016). Dane na temat ich bezpieczeństwa są ograniczone, jednak mogą one powodować hipoglikemię, nudności, reakcje w miejscach wstrzyknięcia, ostre zapalenie trzustki i niewydolność nerek (Sieradzki 2016). W zakończonej już próbie ELIXA, w której ocenie poddawano liksysenatyd jako terapię dodaną do leczenia standardowego u chorych z cukrzycą typu 2 oraz podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (przebyty ostry zespół wieńcowy) nie wykazano różnic zarówno pod kątem bezpieczeństwa, w tym ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub ryzyka zgonu w stosunku do grupy kontrolnej (placebo) (Pfeffer 2015). Z kolei wyniki badania LEADER oceniającego wpływ liraglutylu jako terapii dodanej do leczenia standardowego w porównaniu do placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 50 lat i przynajmniej jednym współistniejącym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego i pacjentów w wieku ≥ 60 lat z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego wskazują, że lek ten o 13% ($p < 0,001$ dla kryterium *non-inferiority*) obniża ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (w tym niemy) niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Również analizując ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wykazano, że liraglutylu zmniejsza prawdopodobieństwo ich wystąpienia odpowiednio o 22% ($p = 0,007$) i 15% ($p = 0,02$) w porównaniu z placebo (Marso 2016). Obecnie trwa kolejne badanie (EXSCEL) mające na celu ocenę wpływu innego leku z

grupy agonistów receptora GLP-1, eksenatydu, na sercowo-naczyniowe punkty końcowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 (*Azim 2014, Holman 2016*).

Do grupy leków inkretynowych zaliczane są także **inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)**, które są silnymi wybiórczymi inhibitorami DPP-4 i hamują inaktywację GLP-1, poprawiają wrażliwość komórek β wysp Langerhansa na glukozę i zwiększają zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Inhibitory DPP-4 nie wpływają na prawidłową odpowiedź glukagonu na hipoglikemię i nie powodują przyrostu masy ciała (*Sieradzki 2016*). Z wyjątkiem badania *SAVOR-TIMI 53*, w którym obserwowano zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w trakcie terapii saksagliptyną, w przeprowadzonych do tej pory badaniach RCT (*TECOS, EXAMINE*) nie obserwowano wpływu terapii inhibitorami DPP-4 na ryzyko sercowo-naczyniowe (*Azim 2014, Cornel 2016, Green 2015, McGuire 2016, Scirica 2014, Scirica 2015, White 2013, White 2016, White 2016a, Zannad 2015*).

Wykaz grup leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 wraz z ich porównaniem przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (PTD 2016).

Lek	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR-γ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę.	Zwiększenie wydzielania insuliny.	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie.	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia.	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii.	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę.	Indukcja cukromoczu.
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Słaba	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔		↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek

Progresja procesów patologicznych leżących u podłoża cukrzycy typu 2 może stwarzać konieczność stosowania **insulinoterapii**. Należy ją rozpocząć, jeśli stwierdza się:

- niedawno rozpoznaną cukrzycę: glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii (z możliwością powrotu do typowego algorytmu);
- nieskuteczność leków doustnych: HbA1c $> 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia (PTD 2016).

Wskazaniami do zmiany terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1, na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii są:

- kilkakrotnie potwierdzony, utrzymujący się stan hiperglikemii oraz
- nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii (PTD 2016).

Natomiast niezależnie od wartości glikemii insulinoterapię można rozpocząć w przypadku ciąży, cukrzycy typu LADA (z ang. *latent autoimmune diabetes in adults*), cukrzycy związanej z mukowiscydozą lub na życzenie pacjenta (PTD 2016).

Insulinoterapia prosta stosowana jest zwykle tylko przejściowo i obejmuje leczenie skojarzone lekami doustnymi (najczęściej metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana) i insuliną podstawową (bazalną) – insuliną o przedłużonym okresie działania (izofanową – NPH lub długodziałającym analogiem) w jednym wstrzyknięciu. Początkowo dawka (podawana wieczorem, jeśli występuje hiperglikemia na czczo lub rano, jeśli stwierdza się hiperglikemię w ciągu dnia, a glikemia na czczo jest prawidłowa) wynosi 0,2 j/kg m.c./dzień lub 10 j/dzień (PTD 2016, Sieradzki 2016). Zwykle wyrównanie glikemii weryfikuje się w ciągu 4-5 dni i stopniowo zwiększa się dawkę insuliny o 4-8 jednostek (PTD 2016).

Jeżeli dobową dawkę insuliny przekracza 40 jednostek zaleca się rozpoczęcie insulinoterapii złożonej i odstawienie leków stymulujących wydzielanie insuliny, a w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 jednostek na dobę można rozważyć intensywną insulinoterapię (PTD 2016, Sieradzki 2016).

Insulinoterapia złożona stanowi podstawowy model insulinoterapii w cukrzycy typu 2. W jej ramach należy wymienić algorytmy oparte na mieszankach insuliny średnio, długo- z krótko działającą (Sieradzki 2016). Przykładowo można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek lub stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/ analogu szybko działającego do 1–3 posiłków (PTD 2016).

Intensywna insulinoterapia realizowana jest za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. Algorytm ten obejmuje podanie insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego przed posiłkami oraz insuliny o przedłużonym działaniu izofanowej (NPH) lub długodziałającego analogu przed snem i/lub w godzinach porannych, w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny (PTD 2016).

W terapii cukrzycy można stosować insulinę ludzką lub analogi insuliny, które są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków chorego (Sieradzki 2016).

Wyróżnia się **insuliny o przedłużonym czasie działania**, w grupie których wymieniane są: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH) oraz długodziałające analogi insuliny ludzkich (LAA), w tym insulina detemir, insulina glargine oraz insulina degludec. Ponadto na rynku dostępne są także **preparaty o skróconym czasie działania**, w tym szybko działające analogi insuliny ludzkiej (insulina aspart, glulizyna i lispro) oraz krótko działająca insulina ludzka (neutralna). Dostępne są również insuliny złożone (tzw. **mieszanki insulinowe**), które zawierają w sobie preparaty o wydłużonym i skróconym czasie działania, co powoduje, że pojedyncze wstrzyknięcie prowadzi do 2 szczytów stężenia insuliny we krwi. Wyróżnia się mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu (skutkuje to wydłużeniem czasu jego działania) oraz mieszaniny krótko działających insuliny ludzkich z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania (Sieradzki 2016). W poniższej tabeli zestawiono poszczególne rodzaje insuliny, początek oraz czas ich działania.

Tabela 16. Rodzaje insuliny (Sieradzki 2016).

Grupa	Insulina	Początek działania	Maksymalne działanie	Czas działania
analogi insuliny szybko działające (RAIA)	aspart	10-20 min	1-3 godz.	3-5 godz.
	glulizyna	10-20 min	1-2 godz.	3-5 godz.
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 godz.
insuliny krótko działające (RHI)	neutralna	30 min	1-3 godz.	6-8 godz.
insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 godz.	4-12 godz.	18-20 godz.
analogi insuliny długo działające (LAA)	detemir	1,5-2 godz.	3(4)-14 godz.	≤ 24 godz.
	glargine	1,5-2 godz.	bezszczytowa	24 godz.
	degludec	-	bezszczytowa	48-72 godz.

Mieszanki insulinowe różnią się proporcją insuliny krótko oraz średnio długodziałającej, co skutkuje odmiennym profilem ich działania i daje możliwość jego lepszego dopasowania do dobowego profilu zapotrzebowania na insulinę danego chorego.

Tabela 17. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insulin dwufazowych) (Sieradzki 2016).

Rodzaje insulin w składzie mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny)	30%, 50%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
insulina dwufazowa, ludzka	10, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%

1.2.11. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2, odnalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych. Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach:

- *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD),*
- *International Diabetes Federation (IDF),*
- *American Diabetes Association (ADA),*
- *American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College Of Endocrinology (ACE),*
- *The Department of Veterans Affairs (VA) i The Department of Defense (DoD),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),*
- *The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP),*
- *Australian Diabetes Society (ADS),*
- *Canadian Diabetes Association (CDA).*

Wszystkie, zarówno krajowe, jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w terapii cukrzycy typu 2 prowadzenie postępowania wieloaspektowego, które na początkowym etapie może obejmować wyłącznie modyfikację stylu życia chorego (leczenie żywieniowe w połączeniu z wysiłkiem fizycznym), a w dalszej kolejności jego stosowanie z dołączeniem leków przeciwcukrzycowych. Pierwszą linię postępowania farmakoterapeutycznego we wszystkich odnalezionych zaleceniach stanowi monoterapia metforminą (lub jeśli jej stosowanie jest przeciwwskazane monoterapia pochodnymi sul-

fonylomocznika), do której w przypadku nieosiągnięcia założonych celów terapeutycznych dołączane są kolejne leki.

Spośród nich inhibitory SGLT-2, do których należy empagliflozyna, zalecane są zwykle jako II lub kolejna linia leczenia, do stosowania w ramach skojarzeń dwu- lub trójlekowych (*AACE-ACE 2017, ADA 2017, ADS 2016, IDF 2013, NICE 2016, PTD 2016, RACGP 2016*). Wytyczne kliniczne dopuszczają również stosowanie inhibitorów SGLT-2 w monoterapii (*IDF 2013, AACE-ACE 2017, ADS 2016*). Należy podkreślić, iż pierwszy lek z grupy inhibitorów SGLT-2 został zarejestrowany w Europie w listopadzie 2012 r. i zalecenia wydane przed tą datą nie uwzględniają tej grupy leków.

Na szczególną uwagę zasługuje ponadto fakt, iż **odnalezione wytyczne kliniczne podkreślają wagę oceny poszczególnych terapii pod kątem możliwości ich zastosowania u chorych z chorobą sercowo-naczyniową lub wśród pacjentów z podwyższonym ryzykiem jej wystąpienia** (*AACE-ACE 2017, ADA 2017, IDF 2012, PTD 2016, SIGN 2013, RACGP 2016*). **Najnowsze zalecenia, wydane po opublikowaniu wyników próby EMPA-REG OUTCOME wskazują, iż jednym z leków, dla których wykazano wpływ na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest empagliflozyna** (*ADA 2017, AACE-ACE 2017, ADS 2016, CDA 2016, CDA 2016a, RACGP 2016*). Innym lekiem o udowodnionym wpływie na punkty końcowe sercowo-naczyniowe jest liraglutyd oceniany w próbie *LEADER* (*ADS 2016, CDA 2016a, RACGP 2016*).

Szczegółowe informacje na temat wyznaczonych wytycznymi celów terapeutycznych i leków zalecanych w kolejnych liniach farmakoterapii zebrano w poniższej tabeli.

Ponadto odnaleziono wytyczne *European Society of Cardiology*, w których pośród interwencji rekomendowanych do stosowania w prewencji rozwoju niewydolności serca oraz zgonów z nią związanych omówiona została empagliflozyna. Autorzy wytycznych również zwracają uwagę, że empagliflozyna jest pierwszym lekiem poprawiającym wyniki sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą typu 2 – zmniejszającym śmiertelność oraz ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, podczas gdy dla innych leków nie wykazano takiego wpływu (*ESC 2016*).

Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Polska	Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) (PTD 2016)	<p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2, u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby; HbA1c $\leq 8,0\%$ (≤ 64 mmol/mol): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub z cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawal serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; HbA1c $\leq 6,0\%$ (≤ 42 mmol/mol) u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży. <p>Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c $\leq 7\%$.</p> <p><u>Etap 1.</u> – modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej do 30-45 min/dzień), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub inhibitorów DPP-4; w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, natomiast agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.</p> <p><u>Etap 2.</u> – terapia doustna skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ, modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisci receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ. <p><u>Etap 3.</u> – modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4.</u> – modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze, a w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</p> <p>Przy wyborze leku przeciwhiperlikemicznego u chorych na cukrzycę typu 2 należy uwzględnić efekt sercowo-naczyniowy.</p>
wytyczne międzynarodowe	International Diabetes Federation (IDF)	<p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie kontroli glikemii na poziomie HbA1c $<7\%$ (53 mmol/mol). Bardziej restrykcyjne normy HbA1c mogą być rozważone w przypadku, gdy ich osiągnięcie nie wiąże się z nadmiernym obciążeniem chorego, czy też nie zagraża jego bezpieczeństwu. Z kolei normy mniej restrykcyjne mogą mieć zastosowanie u osób obciążonych licznymi schorzeniami współtowarzyszącymi oraz w przypadku zagrożenia stanami hipoglikemii w trakcie leczenia dążącego do osiągnięcia wartości docelowych.</p> <p>Interwencje farmakologiczne, rozpoczynające się od doustnych leków hipoglikemizujących, powinny zostać wdrożone w momencie, kiedy kontrola glikemii nie została osiągnięta pomimo modyfikacji stylu życia, a kolejne linie leczenia</p>

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
	pacjenci w wieku podeszłym (IDF 2013)	<p>powinny być stosowane w przypadku braku skuteczności poprzednich linii.</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, jeśli u pacjenta nie stwierdza się występowania zaburzeń czynności nerek lub innych przeciwwskazań do jej zastosowania, • alternatywnie terapia pochodnymi sulfonilomocznika (lub glinidami), w przypadkach nagłych, kiedy stężenie glukozy jest wysokie lub inhibitorem α-glukozydazy w niektórych populacjach chorych. Leki te mogą być również stosowane jako leczenie początkowe, w przypadkach kiedy niemożliwe jest stosowanie metforminy. <p>Pod pewnymi warunkami, jeśli osiągnięcie docelowej kontroli glikemii za pomocą monoterapii wydaje się mało prawdopodobne, jako leczenie początkowe można rozważyć także terapię dwulekową.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie pochodnej sulfonilomocznika, • podjęcie terapii metforminą (jeżeli do tej chwili jej nie wprowadzono), • stosowanie inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 lub tiazolidinedionów, <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie insulinoterapii w postaci skojarzenia insuliny podstawowej (bazalnej) czy też mieszanki insulinowej, • terapia trójlekowa – dołączenie jednego spośród: inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 albo tiazolidinedionów. Inną alternatywę stanowi dodanie leku z grupy agonistów receptora GLP-1. <p><u>IV linia leczenia</u> – insulinoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się rozpoczęcie terapii od wstrzyknięć insuliny podstawowej raz dziennie lub wstrzyknięć mieszanki insulin raz lub dwa razy dziennie. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy i zmianę dawki w celu utrzymania stężeń docelowych jej kontroli lub rozważenie zmiany na insulinoterapię intensywną (wstrzyknięcia insuliny podstawowej +dodatkowe dawki okołopościłkowe). W wytycznych IDF określono, że insulinę podstawową może stanowić insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir. <p>Dowody naukowe nie pozwalają na poparcie twierdzenia o porównywalnym wpływie leków przeciwcukrzycowych na śmiertelność ogółem, chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmiany mikroangiopatyczne.</p> <p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie kontroli glikemii na poziomie HbA1c <7,5% u osób samodzielnych aż do <8,5% w przypadku współwystępowania otępienia czy całkowitej niesamodzielności. Brak jest kryterium wyrównania cukrzycy u schyłku życia, a terapia powinna być oparta o doraźne postępowanie objawowe.</p> <p>Na każdym z etapów leczenia zaleca się modyfikację stylu życia pacjenta.</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, • pochodną sulfonilomocznika,

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Ameryka Północna	American Diabetes Association (ADA) (ADA 2017) [®]	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitorem DPP-4, • akarbozą lub glinidami lub insuliną lub inhibitorami SGLT-2 lub tiazolidinedionami, <p><u>II linia leczenia</u> – dodanie do I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonylomocznika lub inhibitora DPP-4, • metforminy (jeżeli nie została wcześniej zastosowana), • akarbozy lub glinidów lub insuliny lub inhibitorów SGLT-2 lub tiazolidinedionów, <p><u>III linia leczenia</u> – dodanie do II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorów DPP-4 lub pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny podstawowej (insuliny NPH, insuliny glargine lub insuliny detemir) lub mieszanki insuliny, • antagonistów GLP-1, • akarbozy lub glinidów lub inhibitorów SGLT-2 lub tiazolidinedionów, <p><u>kolejne linie leczenia</u>: zmiana leku stosowanego doustnie lub insulina podstawowa* lub mieszanki insuliny lub antagoniści GLP-1 lub insulina podstawowa + wstrzyknięcia okołoposiłkowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 7% (53 mmol/mol) dla większości dorosłych niebędących w ciąży, • HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku chorych z krótkim czasem trwania choroby, na początkowych etapach terapii (modyfikacje stylu życia, monoterapia metforminy), przy braku obciążeń towarzyszących lub długiej spodziewanej długości życia, o ile nie wiąże się to ze znacznym ryzykiem wystąpienia stanów hipoglikemii czy innych zagrożeń, • HbA1c <8% (64 mmol/mol) w przypadku braku możliwości utrzymania restrykcyjnych założeń terapii, tj. w przypadku ostrych epizodów hipoglikemii w wywiadzie, ograniczonej spodziewanej długości życia, zaawansowanych powikłań cukrzycowych (mikro- lub makronaczyniowych), innych chorób współtowarzyszących lub u chorych z długim czasem trwania choroby, u których nie osiągnięto kontroli glikemii pomimo zastosowania właściwej terapii. <p>Leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia, redukcji masy ciała oraz edukacji w zakresie cukrzycy.</p> <p style="text-align: center;"><u>I linia leczenia</u> – monoterapia metforminą.</p> <p>W przypadku stwierdzenia HbA1c ≥ 9% (75mmol/mol) należy rozważyć rozpoczęcie od terapii dwulekowej.</p> <p>W przypadku HbA1c ≥10% (86mmol/mol) lub stężenia glukozy ≥ 300mg/dL lub znacznych objawów cukrzycy należy rozważyć rozpoczęcie terapii od insulinoterapii opartej na wielokrotnych wstrzyknięciach w lub bez skojarzenia z lekami doustnymi</p> <p><u>II linia leczenia</u> – terapia dwulekowa metforminą i lekiem doustnym (pochodną sulfonylomocznika lub tiazolidinedionem lub inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1) lub insuliną podstawową.</p> <p><u>III linia leczenia</u> – terapia trójlekowa z uwzględnieniem insuliny bazalnej (insuliny NPH, insuliny glargine, insuliny detemir czy insuliny degludec). Możliwe skojarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodna sulfonylomocznika + tiazolidinedion/ inhibitor DPP-4/ inhibitorem SGLT-2/ agonista receptora GLP-1/ insulina bazowa,

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • metformina + tiazolidinedion + pochodna sulfonilomocznika/ inhibitor DPP-4/ inhibitor SGLT-2/ agonista receptora GLP-1/ insulina bazowa, • metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika/ tiazolidinedion/ inhibitor SGLT-2/ insulina bazowa, • metformina + agonista receptora GLP-1 + pochodna sulfonilomocznika/ tiazolidinedion/ insulina bazowa, • metformina + insulina podstawowa + tiazolidinedion/ inhibitor DPP-4/ inhibitor SGLT-2/ agonista receptora GLP-1. <p><u>IV linia leczenia</u> – insulinoterapia oparta o algorytm wielokrotnych wstrzyknięć, w skojarzeniu lub nie z metforminą czy też agonistami receptora GLP-1.</p> <p>Nie należy stosować pochodnych tiazolidinedionów u chorych z objawową niewydolnością serca. W wytycznych podkreślono, iż badania nad inhibitorami DPP-4 w odniesieniu do osób z niewydolnością serca przyniosły zróżnicowane wyniki. Eksperti przytoczyli również wyniki badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w którym wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego przyjmujących empagliflozynę odnotowano zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 14% w porównaniu placebo (zarówno lek, jak i placebo były dodane do aktualnego schematu leczenia), co spowodowane było zmniejszeniem częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%. Jak zaznaczono w wytycznych empagliflozyna jest pierwszym z ostatnio dopuszczonych do obrotu leków przeciwcukrzycowych, którego stosowanie związane jest ze zmniejszeniem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Pozostaje jednak niejasne, czy efekt ten byłby zbliżony u chorych z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p>
Ameryka Północna	<p><i>American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College Of Endocrinology (ACE) (AACE-ACE 2017)</i></p>	<p><u>Cel leczenia</u>: osiągnięcie i utrzymanie kontroli glikemii na poziomie HbA1c \leq 6,5% w przypadku chorych bez schorzeń współwystępujących oraz z niskim ryzykiem hipoglikemii. Zachodzi konieczność indywidualizacji docelowego stężenia hemoglobiny glikowanej w odniesieniu do wieku, chorób współtowarzyszących, spodziewanej długości życia, ryzyka hipoglikemii i wynikających z niej obciążeń zdrowotnych czy też współpracy chorego. W części przypadków wyższe wartości można uznać za satysfakcjonujące w kontroli cukrzycy, jednak powinny one mieścić się w zakresie poniżej 8,0%.</p> <p>Terapia powinna rozpocząć się od zmiany stylu życia oraz utraty masy ciała, a jeśli takie postępowanie okaże się niewystarczające konieczna staje się interwencja farmakologiczna, uzależniona od wyjściowej wartości hemoglobiny glikowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>chorzy z wyjściowym poziomem HbA1c < 7,5%</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>I linia leczenia</u> – monoterapia lekiem doustnym (metforminą, agonistą GLP-1, inhibitorem SGLT-2, inhibitorem DPP-4, tiazolidinedionem, inhibitorem α-glukozydazy, pochodną sulfonilomocznika, glinidami), ○ <u>II linia leczenia</u> (w przypadku utrzymywania się wartości HbA1c > 6,5% po 3 miesiącach farmakoterapii) – terapia dwulekowa tj. skojarzenie metforminy lub innego leku pierwszej linii w połączeniu z agonistami receptora GLP-1, inhibitorem SGLT-2, inhibitorem DPP-4, tiazolidinedionem, insuliną podstawową, kolesewelamem, bromokryptyną, inhibitorem α-glukozydazy, pochodną sulfonilomocznika lub glinidem, ○ <u>III linia leczenia</u> (brak osiągnięcia celu terapeutycznego po 3 miesiącach terapii II linii) – terapia trójlekowa metforminą lub innym lekiem I linii, w połączeniu z jednym z leków II linii oraz agonistą receptora GLP-1, inhibitorem SGLT-2, tiazolidinedionem, insuliną podstawową, inhibitorem DPP-4, kolesewelamem, bromokryptyną, inhibitorem α-glukozydazy, pochodną sulfonilomocznika lub glinidem, ○ <u>IV linia leczenia</u> (leczenie III linii przez kolejne 3 miesiące nie jest wystarczające dla osiągnięcia celów terapeutycznych) – intensywna insulinoterapia.

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Ameryka Północna	<p>The Department of Veterans Affairs (VA) i The Department of Defense (DoD) (VA-DoD 2010)^</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z wyjściowym poziomem HbA1c 7,6-9,0% – leczenie należy rozpoczynać od terapii dwulekowej wg schematu opisanego powyżej. Dalsza intensyfikacja (rozpoczęcie terapii trójlekowej) powinna być zastosowana, jeżeli po 2-3 miesiącach leczenia nie osiągnięto kontroli glikemii lub jeżeli leczenie III linii przez kolejne 3 miesiące nie wystarczy dla osiągnięcia celów terapeutycznych, należy rozpocząć lub intensyfikować insulinoterapię. chorzy z wyjściowym poziomem HbA1c > 9,0% – w zależności od obecności lub braku objawów powinno skutkować wdrożeniem odpowiednio terapii podwójnej albo potrójnej, lub u chorych objawowych rozpoczęciem insulinoterapii w skojarzeniu lub nie z innymi lekami. <p><u>Insulinoterapia:</u> powinno rozpoczynać się od włączenia insuliny podstawowej, której całkowita dzienna dawka (z ang. <i>Total Daily Dose</i>, TDD), powinna wynieść 0,1 do 0,2 jednostek/kg m.c., jeżeli zawartość HbA1c wynosi < 8% lub 0,2 do 0,3 jednostek/kg przy wartości HbA1c > 8%. Insulinę podstawową powinny stanowić długodziałające analogi insuliny, a brak wystarczającej kontroli glikemii przy takim dawkowaniu powinien skutkować intensyfikacją leczenia poprzez dodanie wstrzyknięć insuliny okołopożywkowej. Możliwe jest również dołączenie do leczenia agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT-2 czy też inhibitorów DPP-4 o ile nie były wcześniej włączone.</p> <p>W wytycznych podkreślono, iż empagliflozyna jest jedynym lekiem z grupy SGLT-2, dla którego wykazano istotnie niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niższe ryzyko hospitalizacji z powodów niewydolności serca.</p> <p><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c < 9% – u wszystkich chorych, w celu zmniejszenia objawów hiperglikemii, HbA1c 8-9% – u chorych z zaawansowanymi powikłaniami mikrokrążeniowymi i/lub głównymi schorzeniami towarzyszącymi, i lub oczekiwanej długości życia < 5 lat, HbA1c < 8% – u chorych z długim czasem trwania choroby (> 10 lat) lub z schorzeniami współwystępującymi, którzy wymagają leczenia skojarzonego w tym schematów z insuliną, HbA1c < 7% – u chorych zarówno bez jak i z łagodnymi powikłaniami mikrokrążeniowymi cukrzyca, wolnymi od głównych chorób współistniejących, o oczekiwanej długości życia 10-15 lat, jeśli poziom ten można osiągnąć bez ryzyka. <p>Terapię należy rozpocząć od postępowania niefarmakologicznego, obejmującego dietę i wysiłek fizyczny.</p> <p><u>I linię leczenia</u> stanowi monoterapia – zaleca się wybór leków spośród rekomendowanych (biguanidy - metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina) lub alternatywnych (inhibitory α-glukozydazy, inhibitory DPP-4, agoniści GLP-1, glinidy, tiazolidinediony). <u>W kolejnych liniach leczenia</u> zaleca się stosowanie leczenia w schemacie terapii dodanej (<i>add-on</i>), spośród których zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina + pochodna sulfonilomocznika, metformina + insulina, pochodna sulfonilomocznika + insulina. <p>Insuliny (insulina NPH podawana na noc lub długodziałający analog insuliny podawany w dzień) powinny być rozważane zwłaszcza w przypadkach pacjentów, u których przewiduje się, że pożądaný spadek glikemii nie zostanie osiągnięty za pomocą innych skojarzeń. Alternatywne schematy obejmują zastosowanie inhibitorów α-glukozydazy, agonistów GLP-1, glinidów, tiazolidinedionów, u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do terapii metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika. Jeśli podjęte leczenie nie pozwoli osiągnąć zadowalającej kontroli glikemii zaleca się stosowanie insulinoterapii w schematach opisanych powyżej.</p> <p>W przypadku, gdy w trakcie stosowania leków w monoterapii nie były one tolerowane lub stwierdzono wartość HbA1c > 2% powyżej wartości docelowej zaleca się stosowanie insulinoterapii w schematach opisanych powyżej.</p>

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2016)	<p>Zgodnie z wytycznymi w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej chorym z cukrzycą typu 2 należy podawać aspirynę.</p> <p><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wartość HbA1c na poziomie 6,5% (48 mmol/mol), w przypadku postępowania niefarmakologicznego oraz monoterapii niezwiązanej z hipoglikemią, wartość HbA1c na poziomie 7,0% (53 mmol/mol) w przypadku znacznego ryzyka hipoglikemii. <p>Pierwszym krokiem terapii w cukrzycy typu 2 jest edukacja w zakresie zmiany stylu życia, modyfikacji diety oraz redukcja masy ciała.</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> metforminą, inhibitorem DPP-4, pioglitazonem lub pochodną sulfonilomocznika, jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja na metforminę. <p><u>II linia leczenia</u> – terapia dwulekowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina + inhibitor DPP-4, metformina + pioglitazon, metformina + pochodna sulfonilomocznika, jeżeli brak możliwości zastosowania metforminy: inhibitor DPP-4 + pioglitazon, inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika, skojarzenia z inhibitorem SGLT-2. <p><u>III linia leczenia</u> – terapia trójlekowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, metformina + pochodna sulfonilomocznika + pioglitazon, metformina + pochodna sulfonilomocznika + GLP-1 mimetyk u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² oraz specyficznymi problemami psychologicznymi lub innymi problemami medycznymi związanymi z otyłością lub z BMI < 35 kg/m², dla których stosowanie insuliny miałyby istotny wpływ na życie zawodowe lub utrata wagi przyniosłaby korzyść w odniesieniu do innych schorzeń współistniejących z otyłością lub insulina bazalna z kontynuacją metforminy. <p><u>Insulinoterapia</u> powinna być rozpoczynana od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w jednym lub dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby; można rozważyć także jednoczesne stosowanie insuliny NPH oraz insuliny krótko działającej (zwłaszcza przy wartościach HbA1c $\geq 9\%$) stosowanych jako preparaty oddzielne lub mieszanki (dwufazowe) insulin ludzkich. Stosowanie długo działających analogów insuliny (LAA, insuliny detemir lub insuliny glargine) stanowi alternatywę dla insuliny NPH w przypadku pacjentów wymagających pomocy przy podawaniu insuliny, u których zastosowanie długo działających analogów insuliny zmniejsza liczbę wstrzyknięć do jednego na dobę lub u których nawracające, objawowe hipoglikemie stanowią ograniczenie codziennej aktywności lub bez stosowania LAA pacjent wymagał będzie dwukrotnych wstrzyknięć insuliny NPH w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Stosowanie mieszanek (dwufazowych) insulin zawierających krótko działające analogi insulin zamiast mieszanek (dwufazowych) insulin zawierających krótko działające insuliny ludzkie powinno być rozważone, jeśli chory preferuje wstrzyknięcie insuliny niezwłocznie przed posiłkiem lub hipoglikemia stanowi istotny problem lub stężenie glukozy we krwi rośnie zauważalnie po posiłku. Zaleca się rozważenie zmiany leczenia z insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glargine u pacjentów, którzy z powodu znacznej hipoglikemii nie osiągają wyznaczanych docelowych wartości HbA1c lub doświadczają znacznej hipoglikemii w trakcie stosowania insuliny NPH niezależnie od poziomu osiągniętej wartości HbA1c lub nie potrafią stosować wstrzykiwaczy z insuliną NPH, ale będą</p>

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Szkocja	<p><i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (SIGN 2013)</i></p>	<p>zdolni do bezpiecznego i prawidłowego stosowania insuliny, jeśli zostanie ona zmieniona na jeden z długodziałających analogów insuliny lub wymagają pomocy w trakcie iniekcji insuliny, a zmiana na jeden z długodziałających analogów insuliny pozwoli zredukować ilość dziennych wstrzyknięć. Chorych stosujących insulinę bazalną (NPH, insulinę detemir lub insulinę glargine) należy monitorować pod względem konieczności zastosowania krótko działających insulin przed posiłkami (lub mieszanek insulin). Z kolei chorzy stosujący mieszanki insulin powinni być monitorowani ze względu na możliwą konieczność zastosowania dodatkowych wstrzyknięć krótko działających insulin przed posiłkami lub zmiany na insulinę podstawową w bolusie (insulinę NPH lub insulinę detemir lub insulinę glargine), jeśli poziom kontroli glukozy pozostanie nieadekwatny.</p> <p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie wartości HbA1c na poziomie do 7% (53 mmol/mol); wartość docelowa ustalana jest indywidualnie.</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą u chorych otyłych lub z nadwagą, • pochodnymi sulfonilomocznika u chorych bez nadwagi, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy. <p><u>II linia leczenia</u> – dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonilomocznika, • tiazolidinedionów u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii, ale bez niewydolności serca, • inhibitorów DPP-4 u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii oraz przyrostem masy ciała. <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poszerzeniem farmakoterapii o podawane doustnie tiazolidinediony lub inhibitory DPP-4 lub dożylnie leki z grupy agonistów receptora GLP-1, • rozpoczęciem insulinoterapii w postaci wieczornego wstrzyknięcia insuliny NPH (opcja pierwszego rzutu) lub u chorych narażonych na ryzyko hipoglikemii wstrzyknięciem długo działającego analogu insuliny (LAA). W trakcie insulinoterapii należy kontynuować terapię metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika. <p>W wytycznych podkreślono, iż wpływ terapii obniżających stężenie glukozy na chorobowość i śmiertelność związaną z przyczynami sercowo-naczyniowymi powinna być przedmiotem szczególnej uwagi, jednak w chwili przygotowywania wytycznych większość badań skupiała się na obniżaniu stężenia glukozy, ryzyku zwiększania masy ciała pacjentów i ryzyku hipoglikemii.</p>
Australia	<p><i>The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) (RACGP 2016)</i></p>	<p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie wartości HbA1c $\leq 7,0\%$ (≤ 53 mmol/mol). Mniej restrykcyjne kryteria wyrównania cukrzycy można stosować u pacjentów z ciężkimi epizodami hipoglikemii w wywiadzie, obciążeniem innymi schorzeniami współtowarzyszącymi, krótką spodziewaną długością życia czy też trudnością w osiągnięciu niższych wartości mimo stosowania intensywnego leczenia.</p> <p>Na każdym etapie zalecane jest postępowanie niefarmakologiczne oraz rewizja stopnia współpracy z pacjentem.</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą – lek pierwszego wyboru, • pochodnymi sulfonilomocznika, • insuliną, • akarbozą.

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodne sulfonilomocznika - leki pierwszego wyboru, • metformina + tiazolidinedion, • metformina + inhibitor DPP-4, • metformina + akarboza, • metformina + inhibitor SGLT-2, • metformina + insulinoterapia, • pochodne sulfonilomocznika +insulinoterapia, • dodanie agonistów receptora GLP-1. <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana terapii dwulekowej na inne skojarzenie leków, • rozpoczęcie terapii trójlekowej, • wprowadzenie insuliny bazalnej (insuliny glargine lub insuliny detemir) lub mieszanek insulinowych, a jeśli to konieczne dodanie insuliny posiłkowej (prandialnej) lub wprowadzenie agonistów receptora GLP-1. <p><u>IV linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli stosowana była terapia trójlekowa: zmiana jednego z leków na inny OADs, insulinę lub agonistę receptora GLP-1, • jeśli stosowani byli agoniści receptora GLP-1: zmiana na insulinę bazalną lub mieszaną lub dodanie insuliny bazalnej lub mieszanki insulin • jeśli stosowana była insulina bazalna: dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 lub schematu basal-bolus lub insuliny bazalnej w połączeniu z insuliną posiłkowej. <p>W odniesieniu do pacjentów z utrwaloną lub ryzykiem choroby sercowonaczyniowej zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyny) lub agonistów receptora GLP-1. Stosowanie empagliflozyny oceniane w próbie EMPA-REG OUTCOME wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z kolei stosowanie liraglutynu oceniane w próbie LEADER związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego.</p>
Australia	Australian Diabetes Society (ADS) (ADS 2016)	<p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie wartości HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, z długim czasem trwania cukrzycy, ciężką hipoglikemią lub innymi przeciwwskazaniami, u których dąży się do wartości HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol), • pacjentów ze zmniejszonym wyczerpaniem na hipoglikemię lub główne choroby współtowarzyszące, u których należy dążyć do wartości HbA1c $\leq 8\%$ (≤ 64 mmol/mol), • u chorych z ograniczoną oczekiwaną długością życia, w celu osiągnięcia kontroli objawów oraz kobiet planujących ciążę, w celu ścisłej kontroli bez ciężkiej hipoglikemii preferowana jest wartość HbA1c $\leq 6,0\%$ (≤ 42 mmol/mol). <p>Na każdym etapie zalecana jest zmiana stylu życia chorego (postępowanie dietetyczne, wysiłek fizyczny i kontrola masy ciała).</p> <p><u>I linia leczenia</u>– monoterapia:</p>

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • metforminą, • pochodnymi sulfonilomocznika, • inhibitorem DPP-4, • inhibitorem SGLT-2, • insuliną • akarbozą, • tiazolidinedionem. <p><u>II linia leczenia</u> – terapia dwulekowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + agonista receptora GLP-1, • metformina + inhibitor SGLT-2, • metformina + insulina (zwłaszcza u chorych z HbA1c > 9% pomimo zastosowanego leczenia doustnego), • metformina + akarboza, • metformina + tiazolidinedion. <p><u>III linia leczenia</u> – terapia trójlekowa doustnymi lekami hipoglikemizującymi (preferowane są inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika) lub dodanie do schematu agonistów receptora GLP-1 lub insuliny; alternatywne dodanie leków z grup inhibitorów SGLT-2, akarbozy lub tiazolidinedionów.</p> <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych poddanych terapii trójlekowej doustnymi lekami hipoglikemizującymi zmienić jeden ze stosowanym preparatów na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • u chorych wcześniej otrzymujących lek z grupy agonistów receptora GLP-1 zmienić schemat leczenia na insulinoterapię insuliną podstawową lub mieszkankami insulin lub dodać do obecnego schematu insulinę podstawową, • u chorych otrzymujących już insulinę należy zintensyfikować insulinoterapię: insulina podstawowa + insulina w bolusie lub insulina podstawowa + kontynuacja leczenia doustnego. <p>W wytycznych podkreślono, iż w próbie EMPA-REG OUTCOME, które było dużym badaniem RCT oceniającym empagliflozynę, wykazano korzyść kliniczną związaną z ryzykiem sercowo-naczyniowym – zmniejszenie śmiertelności ogółem oraz zmniejszenie ryzyka niewydolności serca.</p>
Kanada	Canadian Diabetes Association (CDA) (CDA 2013, CDA 2013a, CDA 2016, CDA 2016a)	<p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie wartości HbA1c ≤ 7% (≤ 53 mmol/mol). W celu obniżenia przyszłego ryzyka nefropatii i retinopatii u niektórych chorych można także dążyć do wartości HbA1c ≤ 6,5%, przy czym należy zbilansować ryzyko hipoglikemii. Mniej restrykcyjne kryteria (HbA1c 7,1-8,5%) można przyjąć w odniesieniu do chorych z cukrzycą spełniających jeden z warunków: krótka oczekiwana długość życia, duży stopień niesamodzielności, rozległa choroba wieńcowa o wysokim ryzyku niedokrwienia, wiele schorzeń współistniejących, nieświadomość hipoglikemii, cukrzyca długotrwała, w przypadku której trudno osiągnąć zawartość HbA1c ≤ 7% pomimo złożonej terapii hipoglikemizującej, w tym leczenia insuliną podstawową + insuliną w bolusie (CDA 2013).</p> <p>Na każdym etapie zalecana jest zmiana stylu życia chorego (leczenie żywieniowe w połączeniu z wysiłkiem fizycznym). <u>Kolejny etap</u> obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych, u których stwierdzono zawartość HbA1c < 8,5% i po 2-3 miesiącach terapii wstępnej nie udało się osiągnąć docel-

Region/kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p>lowej kontroli glikemii należy rozpocząć/ zintensyfikować podawanie metforminy,</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z wartością HbA1c $\geq 8,5\%$ należy bezzwłocznie rozpocząć podawanie metforminy oraz rozważyć stosowanie jej skojarzenia z innym lekiem hipoglikemizującym, • u chorych z objawową hiperglikemią i zaburzeniami metabolizmu (<i>metabolic decomposition</i>) należy rozpocząć insulinoterapię z/ bez podawania metforminy. <p>W dalszej kolejności należy rozpocząć stosowanie kolejnego leku z grup inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, glinidów, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów SGLT-2, tiazolidinedionów, insuliny, a także leków zmniejszających masę ciała (orlistat) (CDA 2015, CDA 2016). Jako insulinę podstawową w trakcie dodawania insuliny podstawowej do leków hipoglikemizujących wytyczne zalecają długodziałające analogi insuliny (insulinę detemir lub insulinę glargine), w przypadku rozpoczynania terapii skojarzonej lekami hipoglikemizującymi i insuliną w bolusie w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii rekomenduje się rozważenie zastosowania szybko działających analogów insuliny zamiast insuliny zwykłej (<i>regular</i>) (CDA 2013a).</p> <p>W trakcie wyboru leku przeciwcukrzycowego należy wziąć pod uwagę różne czynniki kliniczne, spośród których priorytetowym jest obecność choroby sercowo-naczyniowej, a także uwzględnić preferencje chorego (CDA 2016).</p> <p>W aktualizacji wytycznych autorzy zwracają uwagę na wyniki badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w którym wykazano wyższość empagliflozyny w zakresie punktów sercowo-naczyniowych, co jest wynikiem szczególnie istotnym, z uwagi na fakt, że 40-60% chorych z cukrzycą umrze z powodów sercowo-naczyniowych, a dostępne do tej pory dowody naukowe nie wskazują na korzyść w tym zakresie związaną ze stosowaniem innych leków przeciwcukrzycowych (CDA 2016). W kolejnej aktualizacji wytycznych dodano kolejne informacje o wynikach badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> – informację o istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz znamienym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych związanych z dysfunkcją nerek. Przedstawiono również pokrótce wyniki próby <i>LEADER</i>, w której oceniano liraglutyd, a która wykazała istotne różnice w wynikach dla głównego punktu końcowego, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Na tej podstawie eksperti rekomendują, aby u chorych z cukrzycą typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową, u których nie uzyskuje się wyrównania glikemii, stosować leki przeciwcukrzycowe o udowodnionym wpływie na ryzyko wystąpienia głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych (poziom rekomendacji 1, poziom dowodów 1A dla empagliflozyny; poziom rekomendacji 1, poziom dowodów 1A dla liraglutylu u osób w wieku ≥ 50 lat; poziom rekomendacji D, konsensus ekspertów dla liraglutylu u osób w wieku < 50 lat) (CDA 2016a).</p>

[^] zaznaczono, że wytyczne są obecnie w trakcie aktualizacji.

[@] aktualizacja wytycznych dostępna online, publikacja w wersji papierowej w lutym 2017 roku.

Data ostatniego wyszukiwania: 20 stycznia 2017 r.

1.3. Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

W chwili obecnej w warunkach polskich finansowaniem ze środków publicznych objęte są następujące terapie stosowane w cukrzycy:

- inhibitory α -glukozydazy (akarboza),
- pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd),
- pochodne biguanidu (metformina),
- glukagon,
- insuliny:
 - analogi insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro),
 - insuliny krótko działające (insulina neutralna),
 - insuliny średnio długo działające (ludzka, izofanowa [NPH]),
 - analogi insuliny długo działające (glargine, detemir),
 - mieszanki insulinowe (MZ 28/12/2016).

Ponadto na mocy art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2015 r. poz 581, z późn. zm.) grupie chorych w wieku powyżej 75 lat bezpłatnie wydawane są produkty lecznicze:

- zawierające metforminę,
- insulinę detemir w dawce 100 jednostek/ml,
- insulinę glargine w stężeniu 100 jednostek/ml (MZ 28/12/2016).

1.4. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

W porównaniu do charakterystyki produktu leczniczego definicja populacji docelowej została więc zawężona (*ChPL Jardiance 2017*), a chorzy kwalifikujący się do leczenia empagliflozyną będą identyfikowani na podstawie historii choroby i wywiadu lekarskiego, a także badań przeprowadzonych przez lekarza prowadzącego.

[Redacted text block consisting of eight horizontal black bars]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line] Zgodnie ze stanowiskiem Pol-

skiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawionym w publikacji "*Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016*" (PTD 2016), ogólnym celem wyrównania gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę typu 2 jest uzyskanie docelowej wartości HbA1c $\leq 7\%$, przy czym w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, celem szczegółowym jest osiągnięcie stężenia HbA1c $\leq 8\%$. Jednocześnie autorzy podkreślają, że „Ogólnie we współczesnej diabetologii obowiązuje zasada daleko posuniętej indywidualizacji celów i intensyfikacji terapii. U każdego chorego na cukrzycę, zwłaszcza cukrzycę typu 2, określając cele i dokonując wyboru strategii terapeutycznej, należy uwzględnić postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (także osób z jego otoczenia), stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w starszym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym), czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 stycznia 2017 r. (*ChPL Jardiance 2017*). Empagliflozyna jest produktem leczniczym, który dostępny będzie w sprzedaży aptecznej. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego i należy połykać je w całości popijając wodą. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg. Czas trwania terapii lekiem Jardiance określa lekarz.

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna) (*ChPL Jardiance 2017*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Jardiance 10 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/010, EU/1/14/930/011, EU/1/14/930/012, EU/1/14/930/013, EU/1/14/930/014, EU/1/14/930/015, EU/1/14/930/016, EU/1/14/930/017, EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/001, EU/1/14/930/002, EU/1/14/930/003, EU/1/14/930/004, EU/1/14/930/005, EU/1/14/930/006, EU/1/14/930/007, EU/1/14/930/008, EU/1/14/930/009
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19 stycznia 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki stosowane w cukrzycy, leki hipoglikemizujące, z wyjątkiem insuliny.
Kod ATC	A10BX12	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Jardiance 10 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 10 mg empagliflozyny. Jardiance 25 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 25 mg empagliflozyny. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Mechanizm działania Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selek-	

tywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. *Homeostasis Model Assessment* – β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozeria obserwowana przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfoglukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągałoby po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym

<p style="text-align: center;">Wskazania</p>	<p>podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [¹⁴C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmieniony lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmieniony lek macierzysty.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek:</u> u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30-< 90 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.</p> <p><u>Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby:</u> u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max}, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.</p> <p><u>Wskaźnik masy ciała:</u> na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².</p> <p><u>Płeć:</u> na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><u>Rasa:</u> na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> dotychczas nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką empagliflozyny u dzieci i młodzieży.</p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
	<p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>

Przeciwwskazania

Upośledzenie czynności nerek: z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność zależy od czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min. Nie należy rozpoczynać leczenia empagliflozyną u pacjentów z wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość eGFR obniżyła się i utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl poniżej 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min. Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów.

Upośledzenie czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów. Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Należy połykać je w całości popijając wodą. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ogólne: produktu Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Cukrzycowa kwasica ketonowa: W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis* - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jądłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie empagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Niewydolność nerek: nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min. Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów.

Monitorowanie czynności nerek: z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność zależy od czynności nerek. W związku z tym zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok,
- przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Uszkodzenie wątroby: w badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku: wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów: z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Zakażenia dróg moczowych: ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo, i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny. Powikłane zakażenia dróg moczowych (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednakże należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Niewydolność serca: doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV.

Laboratoryjna analiza moczu: z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Laktoza: tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu lapońskiego czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Jardiance w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt Jardiance nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu Jardiance na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne: empagliflozyna może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz może zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia.

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny: insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym, konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z empagliflozyną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę: dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie OAT1 ani OCT2. Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP). Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie. Nie badano wpływu indukcji UGT na empagliflozynę. Należy unikać jednoczesnego podawania produktów o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności. Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 15% a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie. Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B3 przez jednoczesne podawanie ryfampicyzny spowodowało zwiększenie C_{max} o 75% i AUC empagliflozyny o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie. Ekspozycja na empagliflozynę była podobna w przypadku jednoczesnego podawania z werapamillem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, simwastatyny, torasemidu i hydrochlorotiazdydu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze: wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne. Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań w *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interak-

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

	<p>cje z lekami będącymi substratami glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie C_{max} digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie. Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwytu nerkowego, takich jak AT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach <i>in vitro</i> przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwytu nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.</p> <p>Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, simwastatyny, warfaryny, ramipiryłu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.</p>
<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>	<p>Produkt Jardiance wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Jardiance w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i/lub insuliną.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p>	<p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>

1.6.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać empagliflozyny nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 28/12/2016).

1.6.2. Rekomendacje agencji HTA

1.6.2.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance® (empagliflozyna) nie był wcześniej poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

1.6.2.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Jardiance® w leczeniu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące empagliflozyny odnaleziono na stronach NCPE, SMC, AWMSG, NICE, IQWiG, HAS, CADTH, PBAC – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2014	+			<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii; • w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w tym insuliną
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2014	+			<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i leczeniem standardowym, • w skojarzeniu z insuliną i leczeniem standardowym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja			
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2016	+			<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii (po spełnieniu warunków określonych w NICE 2016a).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2015, 2016	+			<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub z metforminą i tiazolidinedionem, • w skojarzeniu z insuliną i z / bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2014, 2016	bd.	bd.	bd.	bd.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2016	+			<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2015, 2016	+			<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika • u chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2014	+			<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika
		2015	+			<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z insuliną z lub bez metforminy
		2015a	+			<ul style="list-style-type: none"> • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Pozytywna	Rekomendacja		Uwagi
				Z ograniczeniami	Negatywna	
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Na stronach internetowych **National Centre for Pharmacoeconomics** odnaleziono informację o przeprowadzonej w 2014 r. szybkiej ocenie (*rapid review*) produktu leczniczego Jardiance:

- w monoterapii, w sytuacji, kiedy dieta oraz wysiłek fizyczny nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane ze względu na nietolerancję,
- w skojarzeniu (jako terapia *add-on*) z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, w sytuacji kiedy stosowane w połączeniu z dietą oraz wysiłkiem fizycznym nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii,

na podstawie którego podjęto decyzję o braku konieczności przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej (*NCPE 2014*).

Podobnie agencja **Scottish Medicines Consortium** wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji empagliflozyny stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych jako terapia dodana (*add-on*) w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, w sytuacji kiedy stosowane w połączeniu z dietą oraz wysiłkiem fizycznym nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii. Stosowanie produktu leczniczego Jardiance powinno być jednak ograniczone do:

- terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, jeśli stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niezalecane,
- terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i leczeniem standardowym (*standard of care*),
- terapii dodanej do insuliny w skojarzeniu z insuliną i leczeniem standardowym (*SMC 2014*).

Również walijska agencja HTA **All Wales Medicines Strategy Group** rekomenduje refundację empagliflozyny, jako opcji terapeutycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii, kiedy dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają osiągnąć adekwatnej kontroli glikemii, u chorych z nietolerancją na metforminę, jednak w 2016 r. do rekomendacji dodano adnotację, że została ona zastąpiona przez wytyczne NICE opisane poniżej (*AWMSG 2016*). Wydanie decyzji doty-

czącej stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, zostało odroczone ze względu na planowaną ocenę przez NICE (*AWMSG 2014*).

Eksperti agencji **National Institute for Health and Clinical Excellence** zalecają stosowanie empagliflozyny, jako opcji leczenia chorych z cukrzycą typu 2:

- w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, wyłącznie jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja terapii pochodnymi sulfonylomocznika lub istnieje znamienne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji,
- w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą i tiazolidinedionem,
- w skojarzeniu z insuliną i z /bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi (*NICE 2015*).

Ponadto eksperci NICE podkreślili, iż chorzy którzy rozpoczęli wcześniej terapię empagliflozyną w ramach NHS w schematach innych niż opisane powinni kontynuować terapię, aż do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o jej zakończeniu (*NICE 2015*). Dodatkowo eksperci NICE w 2016 r. wydali rekomendację dotyczącą stosowania empagliflozyny, kanagliflozyny oraz dapagliflozyny w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w przypadku których istnieją przeciwwskazania do leczenia metforminą lub leczenie to nie jest tolerowane, jeśli dieta i ćwiczenia fizyczne nie pozwalają na osiągnięcie adekwatnej kontroli glikemii i gdy:

- inhibitory DPP-4 byłyby w innym przypadku przepisywane i
- stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub pioglitazonu nie jest właściwe (*NICE 2016a*).

Odnaleziono także opinię ekspertów **Haute Autorité de Santé** (HAS), zgodnie z którą korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania produktu leczniczego Jardiance nie uzasadnia jego refundacji w skojarzeniu z metforminą oraz w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną, w ramach *National Health Insurance* oraz w ramach listy leków do stosowania w warunkach szpitalnych z proponowanym poziomem refundacji 30% (*HAS 2014*). Ponowna ocena produktu leczniczego Jardiance przeprowadzona w 2016 r., dotycząca tożsamyh skojarzeń lekowych, pozwoliła na objęcie go refundacją z poziomem finansowania 65%. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu, SMR*) Komisja Przejrzystości wskazywała na istnienie korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania empagliflozyny w ramach wymienionych powyżej terapii dwu- lub trójlekowych. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu, ASMR*), biorąc pod uwagę nowe dowody kliniczne dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz wyniki próby *EMPA-REG OUTCOME*, jednocześnie zwracając uwagę, że brak jest

wysokiej jakości wyników dotyczących zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zgonu (badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało zaprojektowane celem potwierdzenia bezpieczeństwa empagliflozyny w kontekście wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe) Komisja Przejrzystości uznała, że brak jest przesłanek wskazujących na poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych u pacjentów, u których empagliflozyna stosowana była w terapii dwulekowej (z metforminą) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) (*HAS 2016*).

Zgodnie z zaleceniami **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** empagliflozyna może być stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, jeśli spełnione zostaną następujące warunki:

- lek będzie stosowany jako terapia dodana (*add-on*) do skojarzenia metformina + pochodna sulfonilomocznika, dla których insulina nie stanowi opcji terapeutycznej,
- koszt terapii empagliflozyną nie będzie przekraczał kosztu najmniej kosztochłonnej terapii lekami z klas inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) i inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) (*CADTH 2015*).

Na stronie tej agencji zamieszczono ponadto informację na temat wyników postępowania w sprawie oceny preparatu Jardiance® we wskazaniu zapobieganie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2, które zakończyło się wydaniem pozytywnej rekomendacji. W opinii ekspertów refundacją powinni zostać objęci chorzy z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii, którzy spełniają następujące kryteria:

- nieadekwatna kontrola glikemii utrzymuje się pomimo zastosowania adekwatnego leczenia metforminą,
- choroba sercowo-naczyniowa została udokumentowana zgodnie z kryteriami w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (*CADTH 2016*).

Również na stronach **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** odnaleziono informację dotyczącą refundacji produktu leczniczego Jardiance, jako trzeciej linii leczenia chorych z cukrzycą typu 2, podawanej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, jeśli terapia ta nie pozwalała na osiągnięcie adekwatnej kontroli glikemii i jeśli:

- chory ma/miał HbA1c >7% przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem DPP-4 (gliptyną), tiazolidinedionem (glitazon), GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 lub
- chory ma/miał stężenie glukozy we krwi >10 mmol/l w trakcie >20% oznaczeń w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem DPP-4 (gliptyną), tiazolidinedionem (glitazon),

GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2, jeśli oznaczenie HbA1c jest klinicznie niewłaściwe (*inappropriate*) (PBAC 2014).

Dodatkowo w 2015 r. eksperci przychyliłi się do finansowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną z lub jednoczesnym zastosowaniem metforminy (PBAC 2015), a także w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (PBAC 2015a).

Niemiecka agencja HTA **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** zamieściła na swoich stronach informację na temat oceny produktu leczniczego Jardiance®, jednak odnalezione dowody naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpośredniego lub pośredniego z predefiniowanymi komparatorami, a tym samym na ocenę wartości dodanej terapii (IQWiG 2014, IQWiG 2014a). W 2016 r. na stronie agencji opublikowano aktualizację oceny, w której, w odniesieniu do próby *EMPA-REG OUTCOME* zauważono, iż:

- leczenie przeciwcukrzycowe stosowane w badaniu w opinii analityków nie stanowiło standardu postępowania – nie było ono dostosowane do wartości referencyjnych stężenia glukozy określonych wytycznymi, a zwiększanie jego intensywności dopuszczalne było jedynie jako procedura ratunkowa, a nie jako część planowego postępowania,
- wysoki odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzował się wartością ciśnienia skurczowego > 140 mmHg, co wskazuje na fakt, iż nieprawidłowo stosowano leczenie mające na celu jego obniżenie,
- pozytywne wyniki oceny efektywności terapii były bardziej zauważalne wśród chorych z ośrodków w Ameryce Łacińskiej i Azji w porównaniu z ośrodkami europejskimi, co utrudnia ocenę reprezentatywności tych wyników w populacji chorych w Niemczech (IQWiG 2016).

Data ostatniego wyszukiwania: 20 stycznia 2017 r.

1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

W chwili obecnej w Polsce leczenie cukrzycy oparte jest o wytyczne *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, które rekomendują wieloaspektowe podejście do terapii, obejmujące zarówno modyfikację stylu życia chorych, jak i wprowadzaną stopniowo farmakoterapię. Ekspertki zalecają rozpoczęcie farmakoterapii od monoterapii metforminą (jeśli u pacjenta nie występują przeciwwskazania lub nietolerancja), a następnie dodanie innych leków (w tym insuliny) w schematach dwu- lub trójlekových (*PTD 2016*) (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 1.2.10.). Spośród nich, finansowaniem ze środków publicznych objęte są akarboza, pochodne sulfonilomocznika, metformina i insuliny (*MZ 28/12/2016*).

Zgodnie z treścią wskazania rejestracyjnego empagliflozyna, należąca do inhibitorów SGLT-2 może być stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii w:

- monoterapii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, jeśli sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii lub
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi hipoglikemizującymi włącznie z insuliną, w sytuacji, w której ich stosowanie w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (*ChPL Jardiance 2017*).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem rozpatrywanym w niniejszych analizach empagliflozyna nie może być zastosowana u chorych poddawanych insulinoterapii, właściwe jest więc przeprowadzenie porównania produktu leczniczego Jardiance® z terapiami stosowanymi i refundowanymi w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 tj. doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosowanymi w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do metforminy (pochodnymi sulfonilomocznika) lub skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza).

Należy podkreślić, że wytyczne kliniczne wskazują również na możliwość zastosowania u chorych z cukrzycą typu 2 leków przeciwcukrzycowych z innych grup terapeutycznych, jako iż leczenie cukrzycy ma charakter postępowania zindywidualizowanego, tj. leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 lub agonistów receptora GLP-1) oraz innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2. Leki te nie są jednak objęte finansowaniem ze środków publicznych, nie stanowią więc refundowanego komparatora dla empagliflozyny, natomiast mogą zostać uwzględnione jako komparatory dodatkowe.

Informacje dotyczące stopnia oraz sposobu finansowania wybranych komparatorów zamieszczono w rozdziale 3.9.

1.8. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi oceny technologii medycznej (*AOTMiT 2016*) w analizie klinicznej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności. Rekomendowane jest uwzględnienie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*). W związku z czym wskazane jest raportowanie wspomnianego punktu końcowego, również w przypadku gdy nie został on uwzględniony przez badaczy. Oszacowanie przeżycia całkowitego może zostać przeprowadzone pośrednio w grupie chorych z dostępnym statusem przeżycia w momencie ukończenia badania. Jak już wspomniano występowanie schorzeń współtowarzyszących zwiększa ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z populacją ogólną. Efekt ten jest dodatkowo wzmacniany w przypadku więcej niż jednej choroby dodatkowej, w tym cukrzycy (*Angelantonio 2015*). Trafnym wydaje się zatem ocena **przeżycia całkowitego** w przypadku analizowanej jednostki chorobowej.

Charakterystyczne dla patofizjologii cukrzycy typu 2 jest utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy. Z tego względu zasadne jest poddanie ocenie miar opisujących ten parametr tj. wartości **stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c)** czy wartości osiąganych w **oznaczeniach stężenia glukozy w osoczu** wykonywanych np. na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Oznaczenie poziomu HbA1c jest najpowszechniej akceptowaną metodą oznaczania długoterminowego wyrównania glikemii, jako iż pozwala na jej ocenę w okresie 2-3 miesięcy poprzedzających pomiar. Z kolei oznaczenia stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane w regularnych odstępach czasowych i są właściwe dla prób o krótkim okresie obserwacji (*EMA 2012*).

Przewlekłe niewyrównanie glikemii, często występujące na długo przed rozpoznaniem cukrzycy, zagraża rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych. Ocena nowych leków przeciwcukrzycowych pod kątem punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym jest jednym z priorytetowych celów nałożonych na wnioskodawców przez *European Medicines Agency (EMA 2012)* i amerykańską agencję *US Food and Drug Administration (FDA 2008)*. Rekomenduje się prowadzenie oceny z zastosowaniem **złożonych punktów końcowych obejmujących główne zdarzenia sercowo-naczyniowe** (z ang. *major adverse cardiovascular endpoint, MACE*):

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zawał serca niezakończony zgonem (z wyłączeniem niemego zawału serca),
- udar mózgu niezakończony zgonem

lub dodatkowo również hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (*EMA 2012*). Powszechne jest bowiem twierdzenie, iż wnioskowanie w oparciu o wyniki uzyskane dla tych punktów końcowych jest obarczone mniejszym ryzykiem błędu (*Hirshberg 2013, Unnikrishnan 2013*). Stwier-

dzenie choroby sercowo-naczyniowej u chorych z cukrzycą typu 2 ma szczególnie negatywny wpływ na rokowanie, zasadne jest więc przeprowadzenie oceny **śmiertelności ogólnej** w tej grupie chorych.

Dodatkowo ocenie należy poddać **zmiany parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych** np. masy ciała chorych, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych.

Kolejny aspekt oceny bezpieczeństwa terapii przeciwcukrzycowych powinna stanowić ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych w tym epizodów **hipoglikemii**, która może stanowić stan zagrożający życiu. Z uwagi na fakt, iż empagliflozyna należy do inhibitorów SGLT-2, których mechanizm działania opiera się na zwiększaniu wydalania glukozy z moczem ocenie należy poddać również zdarzenia niepożądane specyficznie związane z tą grupą leków: zakażenia dróg moczowych i zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ocenie podlegać będą także występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz złamań, gdyż były one raportowane w przypadku innych leków z tej grupy (Nauck 2014).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter ocenianego schorzenia i jego powikłań, wpływających **na jakość życia chorych**, w analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 21. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	
	Dla analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa	Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	chorzy z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienności serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Wymagano, by badanie uwzględniało chorych nie otrzymujących insuliny, lub prezentowano wyniki w takiej podgrupie.	chorzy z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	empagliflozyna podawana doustnie w dawkach zarejestrowanych (10 mg lub 25 mg)	
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	placebo i/lub standardowe doustne leczenie przeciwcukrzycowe (OADs)	placebo
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe i złożone punkty końcowe typu MACE, • jakość życia, 	zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej zdarzeń zakrzepowo-

	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii (wartości HbA1c i FPG), • zmiana parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (np. masy ciała, ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych), • częstość występowania epizodów hipoglikemii, • zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, złamań). 	<p>zatorowych, złamań) okres obserwacji przynajmniej 12 tygodni</p>
<p>Rodzaj włączonych badań (S, z ang. study)</p>	<p>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji</p>	<p>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, które umożliwiły porównawczą analizę <i>versus</i> placebo (w monoterapii lub skojarzeniach)</p>
<p>MACE</p>	<p>punkty końcowe obejmujące główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>major adverse cardiovascular endpoint</i>);</p>	
<p>OADs</p>	<p>doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetic agents</i>).</p>	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywotniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny w terapii cukrzycy typu 2 oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Jardiance® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia empagliflozyną, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Jardiance® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Jardiance®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się przeprowadzenie analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu. Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*, w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- AACE-ACE 2017** Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. Dostęp online: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP161682.CS?code=aace-site>
- ADA 2017** Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1
- ADS 2016** Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016. Dostępne online pod adresem: https://diabetessociety.com.au/documents/ADS_POSITIONSTATEMENT_v2.21FINAL.pdf Data ostatniego dostępu: 7 grudnia 2016 r.
- Alejandro 2015** Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. Mol Aspects Med. 2015; 42: 19-41.
- Angelantonio 2015** Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Håheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuihan MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svärdsudd K, van der Harst P, Björkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr30, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Rosengren A, Dörr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundström J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njølstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engström G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA. 2015;314(1):52-60.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- AOTMiT Abasaglar 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.13.2016. Warszawa, 16 września 2016.
- AOTMiT Bydureon 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomą HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-4/2014. Warszawa, kwiecień 2014.
- AOTMiT Eucras 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Eucras (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-21/2013. Warszawa, listopad 2013.

- AOTMiT For-gixa 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forgixa 10 mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2013. Warszawa, 16 sierpnia 2013.
- AOTMiT For-gixa 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forgixa (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT_4350-42/2014. Warszawa, styczeń 2015.
- AOTMiT Galvus 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnie stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-20/2013. Warszawa, październik 2013.
- AOTMiT Lantus 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. Warszawa, marzec 2013.
- AOTMiT Levemir 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014. Warszawa, 6 września 2014 r.
- AOTMiT Tresiba 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.9.2016. Warszawa, 7 października 2016.
- AOTMiT Victo-za 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-16/2013. Warszawa, wrzesień 2013 r.
- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/758> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). 11.01.2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2746> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Azim 2014** Azim S, Baker WL, White WB. Evaluating cardiovascular safety of novel therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(11):541.
- Bała 2009** Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Madry R, Leśniak W, Wiercińska E, Szczepaniak P, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes of short duration in Poland: Rationale, design and preliminary results of the ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(9):533-40.
- Bennett 2014** Bennett H, McEwan P, Bergenheim K, Gordon J. Assessment of Unmet Clinical Need in Type 2 Diabetic Patients on Conventional Therapy in the UK. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):567-78.
- Buraczynska 2011** Buraczynska M, Zukowski P, Buraczynska K, Mozul S, Ksiazek A. Renalase gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes, hypertension and stroke. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):321-7.
- CADTH 2015** CADTH CDEC Final Recommendation. Empagliflozin (Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus Dostępne online pod adresem:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

- CADTH 2016** CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2016 r.
- Cagliari 2016** Cagliari E. Chapter 51 – Diabetes and Long-Term Complications. W: Jameson JL, De Groot LJ. Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition) 2016: 898–906.e3
- CDA 2013** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. Can J Diabetes. 2013;37 Suppl 1:S31-4.
- CDA 2013a** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2013;37 Suppl 1:S61-8.
- CDA 2015** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF, Cheng AY; Steering Committee for Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update. Can J Diabetes. 2015;39(4):250-2.
- CDA 2016** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes. 2016 Jun;40(3):193-5. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.02.006.
- CDA 2016a** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes. 2016 Dec;40(6):484-486. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.09.003.
- ChPL Adeksa 2016** Charakterystyka Produktu leczniczego Adeksa.
Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Amaryl 2015** Charakterystyka Produktu leczniczego Amaryl.
Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Diaprel MR 2016** Charakterystyka Produktu leczniczego Diaprel MR.
Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Glipizide BP 2016** Charakterystyka Produktu leczniczego Glipizide BP.
Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Invokana 2016** Charakterystyka Produktu leczniczego Invokana.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

- ChPL Januvia 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Januvia. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000722/human_med_000865.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Jardiance 2017** Charakterystyka Produktu leczniczego Jardiance. Wersja z 19 stycznia 2017 roku. Dostarczona przez Wnioskodawcę.
- ChPL Siofor 1000 2014** Charakterystyka Produktu leczniczego Siofor 1000. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ChPL Victoza 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Cornel 2016** Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, Engel SS, Lopes RD, McGuire DK, Riefflin A, Rodbard HW, Sinay I, Tankova T, Wainstein J, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304-2310.
- Cyganek 2006** Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Malecki MT, Wolkow P, Skupien J, Bobrek J, Czogala M, Klupa T, Sieradzki J. Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol*. 2006;43(4):114-9.
- Dormandy 2005** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birke-land K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Schen- en A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investi- gators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a ran- domised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
- Dormandy 2009** Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators. Safe- ty and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187-202.
- Drzewoski 2008** Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska K, Sliwiński T, Kasznicki J, Zurawska-Klis M, Kosmałski M, Majsterek I. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2008;66(10):1042-8; discussion 1049.
- Dudzińska 2011** Dudzińska M, Kurowska M, Tarach JS, Malicka J, Nowakowski A. Accomplishment of the proper metabolic control with regard to the PDA guidelines in type 2 diabetes patients be- fore and after introduction of insulinotherapy. *Diabet. Prakt*. 2011; 12, 1: 21–27
- Dzida 2002** Dzida G, Golon-Siekierska P, Puźniak A, Sobstyl J, Biłan A, Mosiewicz J, Hanzlik J. G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism is associated with arterial hypertension in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2002;8(8):CR597-602.
- Dziemidok 2012** Dziemidok P, Szcześniak G, Kostrzewa-Zabłocka E, Paprzycki P, Korzon-Burakowska A. Is the advancement of diabetic angiopathy evaluated as ankle-brachial index directly associated with current glycaemic control? *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(3):563-6.

- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 114 May 2012. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- ESC 2016** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 May 20. doi: 10.1002/ejhf.592. [Epub ahead of print]
- FDA 2008** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Fendler 2012** Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmysłowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. Diabetologia. 2012 ;55(10):2631-2635.
- Filipek 2009** Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farmacja Polska 2009;65(6):425-438.
- Fitchett 2016** Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016 Jan 26. pii: ehv728. [Epub ahead of print]
- Gać 2009** Gać P, Poreba R, Zawadzki M, Roemer R, Pawlas K, Andrzejak R, Szuba A. Echocardiographic assessment of myocardial function in patients with type 2 diabetes. Endokrynol Pol. 2009;60(4):277-86.
- Gałązka-Sobotka 2014** Gałązka-Sobotka M, Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Gryglewicz J, Sielicki P. Cukrzyca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa 2014. Dostępne online pod adresem: http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iooz/Publikacje/Raport_cukrzyca.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Glińska 2012** Glińska J, Skupińska A, Lewandowska M, Brosowska B, Kunikowska B. Czynniki demograficzne a ogólna jakość życia chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Problemy Pielęgniarstwa 2012; 20 (3): 279–288.
- Golicki 2015** Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland – Comparison with the General Population Using the EQ-5D Questionnaire. Adv Clin Exp Med 2015, 24(1): 139–146.
- Gorska-** Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild cognitive impairment and

- Ciebiada 2014** depressive symptoms in elderly patients with diabetes: prevalence, risk factors, and comorbidity. *J Diabetes Res.* 2014;2014:179648.
- Green 2015** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42. Erratum in: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(6):586. doi: 10.1056/NEJMx150029.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 17 December 2014. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments JARDIANCE. 19 octobre 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2016 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hirshberg 2013** Hirshberg B, Katz A. Cardiovascular Outcome Studies With Novel Antidiabetes Agents: Scientific and Operational Considerations. *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 2): S253–S258.
- Holman 2016** Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, Khurmi NS, Mentz RJ, Oulhaj A, Buse JB, Chan JC, Iqbal N, Kundu S, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pencina MJ, Poulter N, Porter LE, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF. Rationale and design of the EX-enatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J.* 2016;174:103-10.
- Hupfeld 2016** Hupfeld CJ, Olefsky JM. Chapter 40 – Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. W: Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)* 2016: 691–714.e6
- IDF 2012** International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012.
- IDF 2013** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. The Book. 2013. Dostępne online pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- IDF 2014** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. Poster Update 2014. Dostępne online pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- IDF 2015** IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- IQWiG 2014** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

- IQWiG 2014a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26).
Dostępne online pod adresem:
https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [A16-12].
Dostępne online pod adresem:
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a16-12-empagliflozin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7311.html>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Janeczko 2007** Janeczko D. Epidemiologia chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę. Kardiologia na co Dzień 2007; 2(1): 12-16.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, Łatek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce. Diabetologia praktyczna 2004; 5(1): 1-8.
- Kozek 2015** Kozek E. 27.2. Epidemiologia cukrzycy typu 2 u dorosłych. W: Szczeklik A, Tandra M. Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Kudaj-Kurowska 2014** Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, Przech E, Cupryk K. The metabolic control in type 2 diabetic patients according to Polish Diabetes Association recommendation. Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 92–99
- Łagowska-Batyra 2010** Łagowska-Batyra A, Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Strawa-Zakościelna K, Nowakowski A. Comparison of the course of type 2 diabetes in village and town inhabitants in the Lublin region. Ann. UMCS Sect. DDD 2010;23(3): 69-77.
- Leiter 2013** Leiter LA. Outcome trials on the effects of glycemic control on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus—What do we know and what will we learn from the ongoing trials? Medi-cographia 2013; 35(1): 40-47.
- Marso 2013** Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JF, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J. 2013;166(5):823-30.e5.
- Marso 2016** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
- Marx 2015** Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). Diab Vasc Dis Res. 2015;12(3):164-74.
- McGuire 2016** McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, Bethel MA, Cornel JH, Lopes RD, Halvorsen S, Ambrosio G, Buse JB, Josse RG, Lachin JM, Pencina MJ, Garg J, Lokhnygina Y, Holman RR, Peterson ED; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016;1(2):126-35.

- Młynarczyk 2015** Młynarczyk I, Bauer A, Trzeciak P, Szafranek A, Tarabura-Łysko E, Polański L, Kalarus Z, Gąsior M. P19. Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka u mężczyzn i kobiet z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i z uniesieniem odcinka ST (STEMI). VIII Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Prewencyjna. 20-21 listopada, Kraków 2015.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 28/12/2016** Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)
- Nauck 2014** Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80.
- Nazimek-Siewniak 2002** Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. J Diabetes Complications. 2002;16(4):271-6.
- NCPE 2014** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Published: 2 December 2015. Last updated July 2016.
- NICE 2016a** National Institute for Health and Care Excellence. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance Published: 25 May 2016.
- PBAC 2014** Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10mg, 25mg Jardiance®. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- PBAC 2015a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf> Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

- PEX PharmaSequence 2017** *ECONOMEDICA Cukrzyca*. Metoda i wybrane wyniki badania. PEX PharmaSequence, styczeń 2017.
- Pfeffer 2015** Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(5):156-63.
- Poloński 2007** Poloński L, Gasior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, Gil RJ, Rużyło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol*. 2007;65(8):861-72; discussion 873-4.
- PTD 2016** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2016; 5 (Supl. A).
- RACGP 2016** The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Diabetes/2015diabetesmanagement.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 grudnia 2016 r.
- Radziszewski 2006** Radziszewski AS, Ostrega-Dudek B, Suseł A, Kopeć P, Radziszewski AB. Organ complications in patients with diabetes mellitus type 2 diagnosed during hospitalization due to other diseases in the year 2004. *Przegl Lek*. 2006;63 Suppl 7:56-8.
- Raport 2014** CUKRZYCA - Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- REG-DIAB 2008** Raport z rejestru REG-DIAB. Ocena wybranych aspektów leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Polsce.
Dostępne online pod adresem: <http://www.sanofi.pl/l/pl/pl/download.jsp?file=8FF985E4-44F8-432E-9018-3777F15AFC04.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Rosenstock 2013** Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Bluhmki E, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):289-301.
- Rutkowski 2014** Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H, Wyrzykowski B, Pencina MJ, Zdrojewski T. Short Report: Epidemiology. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland—the NATPOL 2011 Study. *Diabet. Med*. 2014; 31: 1568–1571.
- Scirica 2014** Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P2 Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*. Heart failure,

saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88.

- Scirica 2015** Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2015;132(15):e198.
- Sieradzki 2016** Sieradzki J. Cukrzyca. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2016; 1426-1472.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. Updated September 2013.
Dostępne online pod adresem: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2016 r.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin (Jardiance®).
Dostępne online pod adresem:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Tandera 2015** Tandera M, Gaszewska-Żurek E. 27.5. Szczególne cechy kliniczne i odrębności leczenia chorób serca u chorych na cukrzycę. W: Szczeklika A, Tandera M. Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Tobin 2012** Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, McGill JB. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract*. 2012;66(12):1147-57.
- Turnbull 2009** Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
- Udell 2015** Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-66.
- Unnikrishnan 2013** Unnikrishnan AG, Bhattacharyya A, Baruah MP, Sinha B, Dharmalingam M, Rao PV. Importance of achieving the composite endpoints in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):835-43.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- VA-DoD 2010** VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Diabetes Mellitus. Version 4.0. Update - August 2010.
Dostępne online pod adresem: <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/diabetes/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Walicka 2015** Walicka M, Chlebus M, Brzozowska M, Śliwczyński A, Jedrzejczyk T, Kania L, Puzianowska-Kuźnicka M, Franek E. Prevalence of diabetes in Poland in the years 2010–2014. *Clin Diabet* 2015; 4(6): 232–237.

- White 2013** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
- White 2016** White WB, Wilson CA, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Heller SK, Mehta CR, Nissen SE, Zannad F, Kupfer S; EXAMINE Investigators. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use and Major Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Treated With the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin. *Hypertension.* 2016;68(3):606-13.
- White 2016a** White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, Bakris GL, Nissen SE, Cushman WC, Heller SR, Bergenstal RM, Fleck PR, Cannon CP; EXAMINE Investigators. Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267-73.
- WHO 2014** World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases. 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2016 r.
- WHO 2015** World Health Organization. Diabetes. Fact sheet N 312. Updated January 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Witek 2012** Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 3–11.
- Zannad 2015** Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-76.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
- ZUS 2016** Na podstawie danych publikowanych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis komparatora – metformina

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11.04.2014 r. (*ChPL Siofor 1000 2014*).

Tabela 22. Opis komparatora – metformina

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125, D-12489 Berlin, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	11477
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	29.04.2005 r./16.11.2011 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29.04.2005 r./16.11.2011 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny, biguanidy	
Kod ATC	A10BA02	
Dostępne preparaty	SIOFOR 1000, 1000 mg tabletki powlekane. Jedna tabletkę powlekana zawiera 1000 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 780 mg metforminy.	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Mechanizm działania	
	Metformina może działać w 3 mechanizmach: <ul style="list-style-type: none"> (1) Obniżać wątrobową produkcję glukozy, hamując glukoneogenezę i glikogenezę; (2) Zwiększając wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprawiając obwodowy wychwyt i zużycie glukozy; (3) Opóźniać jelitowe wchłanianie glukozy. 	
Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność transportu glukozy przez wszystkie obecnie znane błonowe transportery glukozy (GLUT). Działanie farmakodynamiczne Chlorowodorek metforminy jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglykemicznym, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii. U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemii, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to dla dawek terapeutycznych w kontrolowanych badaniach klinicznych o średnim i		

długim czasie trwania: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów. W badaniu klinicznym użycie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub umiarkowanym spadkiem masy ciała.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: po podaniu doustnym chlorowodorek metforminy osiąga stężenie maksymalne w surowicy (Tmax) po 2,5 godzinach. Bezzględna dostępność biologiczna 500 mg lub 850 mg tabletki chlorowodoru metforminy wynosi około 50 – 60 % u zdrowych osób. Po podaniu doustnym nie wchłonięta frakcja chlorowodoru metforminy wydala się z kałem w 20 – 30 % podanej dawki. Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania chlorowodoru metforminy jest nieliniowa. Przy stosowaniu zalecanej dawki i sposobu dawkowania chlorowodorek metforminy w ciągu 24 do 48 godzin osiąga stabilne stężenie w osoczu; zazwyczaj poniżej 1 mikrograma/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne osoczowe stężenie chlorowodoru metforminy (Cmax) nie przekraczało 4 mikrogramów/ml, nawet przy stosowaniu maksymalnych dawek. Pokarm zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg chlorowodoru metforminy obserwowano o 40% niższe stężenie leku w surowicy, spadek AUC (powierzchni pod krzywą) o 25% i wydłużenie do 35 minut czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy. Znaczenie kliniczne tych zjawisk jest nieznanne.

Dystrybucja: metformina nie wiąże się z białkami osocza. Chlorowodorek metforminy przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe, niż maksymalne stężenie w osoczu, i osiągane jest w tym samym czasie. Erytrocyty najprawdopodobniej stanowią wtórny kompartment dystrybucji. Średnia objętości dystrybucji (Vd) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm: metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Nie wykryto żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

Wydalenie: klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie w mechanizmie filtracji kłębuszkowej i wydzielanie cewkowe. Po podaniu doustnym końcowy eliminacyjny okres półtrwania wynosi około 6,5 godzin. Przy zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy metforminy zmniejsza się proporcjonalnie do spadku klirensu kreatyniny, a zatem eliminacyjny okres półtrwania wydłuża się, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w surowicy.

Dzieci i młodzież:

Badania dotyczące podawania pojedynczej dawki: po podaniu pojedynczej dawki 500 mg chlorowodoru metforminy, profil farmakokinetyczny u dzieci był taki sam jak u zdrowych dorosłych.

Badania dotyczące podawania dawek wielokrotnych: dane są ograniczone do jednego badania. Po podaniu wielokrotnym dawek 500 mg chlorowodoru metforminy 2 razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży, maksymalne stężenie osoczowe (Cmax) i wychwył ogólnoustrojowy (AUC0-t) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40%, w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, które otrzymywały powtarzane dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ma to jednak ograniczone znaczenie kliniczne, ponieważ dawki są indywidualnie zwiększane w zależności od kontroli stężenia glukozy we krwi.

Leczenie cukrzycy typu 2, w szczególności u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwego stężenia glukozy we krwi.

- u dorosłych Siofor 1000 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną,
- u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży Siofor 1000 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych chlorowodorkiem metforminy jako lekiem pierwszego rzutu, po niepowodzeniu leczenia dietą.

Dawkowanie u dorosłych

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach.

Po 10 - 15 dniach dawkę należy zmodyfikować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących dużą dawkę chlorowodoru metforminy (od 2 do 3 g na dobę), możliwa jest zamiana dwóch tabletek powlekanych po 500 mg na jedną tabletkę powlekaną Siofor 1000. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych. Planując zmianę leku przeciwcukrzycowego, należy ten lek odstawić i rozpocząć leczenie chlorowodorkiem metforminy w dawce wskazanej powyżej.

W skojarzeniu z insuliną

Wskazania

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane w terapii skojarzonej w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy jest podawany w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2 – 3 razy na dobę, podczas gdy dawka insuliny jest dobierana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Z powodu ryzyka zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę chlorowodoru metforminy należy zmodyfikować w oparciu o czynność nerek. Konieczne są regularne badania czynności nerek.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży

W monoterapii i z insuliną:

- Siofor 1000 może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10 - 15 dniach dawkę należy zmodyfikować w oparciu o pomiar stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 2 g na dobę, podawana w 2 do 3 podzielonych dawkach.

Sposób podawania

Dzięki postaci leku: podzielne tabletki powlekane, tabletkę może być w razie potrzeby dzielona, podobnie jak inne tabletki, przez jej przełamanie obydwiema rękami lub przez umieszczenie tabletki na płaskiej powierzchni, stroną zawierającą linię podziału skierowaną do dołu i naciśnięcie tabletki kciukiem.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Jakikolwiek stan, w przebiegu którego mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, taki jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Ostra lub przewlekła choroba, która może powodować hipoksję tkanek, taka jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, lecz poważnym (duża śmiertelność w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym, które występuje z powodu kumulacji metforminy. Opisywane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały głównie u pacjentów z cukrzycą i ciężką niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć, oceniając także inne czynniki ryzyka, takie jak zła kontrola cukrzycy, ketoza, przedłużające się głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i wszystkie stany chorobowe przebiegające z hipoksją.

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej musi być wzięte pod uwagę w następstwie wystąpienia nietypowych objawów, np. skurcze mięśni w czasie zaburzonego trawienia, ból brzucha czy wyraźne osłabienie. Charakterystyczne objawy kwasicy mleczanowej to: oddech kwasiczny, ból brzucha i hipotermia, a następnie śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się spadek pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu krwi powyżej 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W razie podejrzenia kwasicy metabolicznej należy odstawić metforminę i niezwłocznie umieścić pacjenta w szpitalu. Lekarz powinien poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia i objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Z uwagi na to, iż metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć klirens kreatyniny w osoczu krwi (można go obliczyć na podstawie stężeń kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta) i regularnie powtarzać oznaczenia w trakcie leczenia:

- nie rzadziej niż raz do roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- nie rzadziej niż dwa do czterech razy do roku u pacjentów z klirensiem kreatyniny na dolnej granicy normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występują często i są bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, gdy może dojść do zaburzeń czynności nerek, na przykład przy rozpoczęciu terapii lekami hipotensyjnymi, moczopędnymi lub rozpoczęcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

(NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod, stosowane przy badaniach radiologicznych, może prowadzić do niewydolności nerek. Może to powodować gromadzenie metforminy, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Przed badaniem lub w momencie rozpoczęcia badania należy odstawić metforminę i nie podawać jej przez 48 godzin po badaniu, a wdrożyć ją ponownie dopiero po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek w badaniu laboratoryjnym.

Zabiegi chirurgiczne

Metforminę należy odstawić 48 godzin przed planowanymi operacjami chirurgicznymi wykonywanymi w znieczuleniu ogólnym, kanałowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie należy wdrożyć ponownie nie wcześniej, niż 48 godzin po operacji lub przy powrocie do żywienia doustnego oraz jedynie po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.

Inne środki ostrożności:

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej prawidłowy rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Chorzy z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem kalorii.
- Regularnie należy wykonywać rutynowe badania laboratoryjne stosowane w kontroli cukrzycy.
- Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, ale należy ją stosować ostrożnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

Dzieci i młodzież:

Należy potwierdzić diagnozę cukrzycy typu 2 zanim rozpocznie się leczenie metforminą. Kontrolowane badania kliniczne, które trwały 1 rok nie potwierdziły wpływu metforminy na proces wzrostu i dojrzewania, ale brak wyników długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. W związku z tym zaleca się wnikliwą obserwację w zakresie tych parametrów u dzieci leczonych metforminą, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku pomiędzy 10 lat i 12 lat:

Tylko 15 osób z grupy w wieku pomiędzy 10 i 12 lat było włączonych do badań dotyczących dzieci i młodzieży. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia metforminą dzieci w wieku pomiędzy 10 i 12 lat.

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową. Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy. W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzyca nie leczona metforminą, ale stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie wykazano wpływu metforminy na noworodki i (lub) niemowlęta karmione piersią przez leczone matki. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania objawów niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura przy dawkowaniu metforminy w dawkach nawet do 600 mg/kg/dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

Alkohol: Wzrost ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem, w szczególności w przypadku:

- głodzenia lub niedożywienia,

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczeństwo

- niewydolności wątroby.

Należy unikać picia alkoholu lub zażywania leków zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod: Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, prowadząc do kumulacji metforminy i zwiększenia zagrożenia wystąpieniem kwasicy mleczanowej. Przed badaniem lub w momencie rozpoczęcia badania należy odstawić metforminę i nie podawać jej przez 48 godzin po badaniu, a wdrożyć ją ponownie dopiero po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek w badaniu laboratoryjnym.

Jednoczesne podawanie wymaga zachowania środków ostrożności

Produkty lecznicze o własnym działaniu hiperglikemizującym (np. tak jak glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego) i sympatykomimetyki): Konieczne może być częstsze wykonywanie badania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Jeżeli jest to konieczne, w czasie leczenia tymi lekami oraz po ich odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

Leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe, mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej ze względu na możliwość zaburzenia czynność nerek.

Leki przenoszone przez transporter kationów organicznych-2 (OCT2) np. ranolazyna lub cymetydyna: Ekspozycja na metforminę (1000 mg dwa razy na dobę) w osoczu wzrosła 1,4 i 1,8 krotnie u pacjentów z cukrzycą typu II, którym podawano jednocześnie ranolazynę w dawce odpowiednio 500 mg i 1000 mg dwa razy na dobę.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem siedmiu zdrowych ochotników stwierdzono, że cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększała ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę (AUC) o 50%, a Cmax o 81%. W związku z tym, w przypadku równoczesnego podawania produktów leczniczych w postaci kationów usuwanych na drodze wydzielania kanalikowego, należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany metody leczenia cukrzycy.

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów, że w przypadku łącznego stosowania metforminy z innymi lekami przeciw cukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy) istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Bez specjalnych wymagań.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często: $\geq 1/10$
- Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
- Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
- Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$
- Częstość nieznaną: nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa. U pacjentów leczonych metforminą przez dłuższy okres czasu obserwowano spadek wchłaniania witaminy B12 z jej obniżonym poziomem w surowicy. Może być to brane pod uwagę jako możliwa przyczyna wystąpienia u pacjentów niedokrwistości megaloblastycznej.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Objawy te występują najczęściej na początku leczenia.

nia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec wystąpieniu powyższych objawów zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach, w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby lub zapalenie wątroby, które ustępują po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, swędzenie, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób dorosłych.

3.2. Opis komparatora – akarboza

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 25.08.2016 r. (*ChPL Adeksa 2016*).

Tabela 23. Opis komparatora– akarboza

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	POLFARMEX S.A., ul. Józefów 9, 99-300 Kutno
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	bd.
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	bd.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25.08.2016 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Adeksa jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym należącym do grupy inhibitorów α -glukozydazy.	
Kod ATC	A10BF01	
Dostępne preparaty	ADEKSA, 50 mg, tabletki. Jedna tabletki zawiera 50 mg akarbozy (<i>Acarbosum</i>).	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>U wszystkich badanych gatunków miejscem działania akarbozy jest układ pokarmowy. Działanie akarbozy związane jest z hamowaniem enzymów jelitowych (α-glukozydaz) biorących udział w procesie trawienia węglowodanów: disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów. Prowadzi to do zależnego od dawki opóźnienia trawienia tych węglowodanów. Co istotne wolniej uwalnia się z nich glukoza i w konsekwencji wolniej wchłania się do krwi. W ten sposób akarboza opóźnia i zmniejsza poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi. Działanie to odciąża komórki β trzustki i zapobiega wystąpieniu odruchowej poposiłkowej hiperinsulinemii. Wynikiem równoważenia wchłaniania glukozy z jelit jest zmniejszenie dobowych fluktuacji stężeń glukozy we krwi i obniżenie średnich wartości stężeń glukozy we krwi.</p> <p>Skuteczność produktu w dużym stopniu zależy od momentu jego zażycia: produkt leczniczy działa najskuteczniej, jeśli został przyjęty z pierwszymi kęsami posiłku. Przyjęcie akarbozy około 30 minut przed posiłkiem lub 15 min po rozpoczęciu posiłku znacznie obniża jej skuteczność.</p> <p>Długotrwałe przyjmowanie akarbozy nie zmniejsza jej skuteczności, gdyż α-glukozydazy pozostają wrażliwe na akarbozę w trakcie leczenia.</p> <p>Przyjmowanie akarbozy nie powoduje przyrostu masy ciała. Akarboza poprawia wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów z cukrzy-</p>	

Wskazania

cą, którzy są w podeszłym wieku. W trakcie leczenia akarbozą następuje znaczące obniżenie stężenia glukozy na czczo oraz zmniejszenie nienaturalnie wysokiego stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne akarbozy badano podając doustnie znakowaną substancję (200 mg) zdrowym ochotnikom.

Wchłanianie

Ze względu na fakt, że średnio 35% z podanej, znakowanej radioaktywnie substancji (łącznie: substancja czynna i produkty rozpadu) zostało wydalone przez nerki w ciągu 96 godzin, można założyć, że stopień wchłaniania mieści się w tym zakresie.

Zmiany stężenia całkowitej radioaktywności w osoczu mają przebieg dwufazowy. Pierwszy szczyt, odpowiadający średniemu stężeniu akarbozy o wartości $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ obserwowany po $1,1 \pm 0,3$ godz. pokrywa się ze szczytem stężenia aktywnego związku w osoczu ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ po $2,1 \pm 1,6$ godz.). Drugi szczyt wynosi średnio $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ i jest osiąganym po $20,7 \pm 5,2$ godz. W odróżnieniu od wyników badań całkowitej radioaktywności maksymalne stężenie substancji czynnej jest 10-20 razy mniejsze. Uważa się, że drugi, wyższy szczyt stężenia obserwowany po 14-24 godzinach jest wynikiem wchłaniania produktów rozkładu bakteryjnego z dalszych części jelita.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji o wartości $0,32 \text{ l/kg mc.}$ została wyliczona u zdrowych ochotników na podstawie krzywej stężenia w osoczu (podanie dożylnie dawki $0,4 \text{ mg/kg mc.}$).

Biodostępność

Biodostępność wynosi 1-2%. Ta wyjątkowo niska dostępność substancji czynnej jest zamierzona (akarboza działa lokalnie w jelicie) i nie ma wpływu na działanie produktu leczniczego.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania eliminacji substancji czynnej w osoczu wynosi $3,7 \pm 2,7$ godz. dla fazy dystrybucji i $9,6 \pm 4,4$ godz. dla fazy eliminacji.

Odsetek substancji czynnej wydalonej z moczem wynosi 1,7% podanej dawki. 51% substancji hamującej jest wydalone z kałem w ciągu 96 godz.

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 powinno być powiązane z dietą i wysiłkiem fizycznym.

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, ponieważ zarówno skuteczność jak i tolerancja produktu mogą być różne u różnych osób.

Przestrzeganie zalecanego dawkowania umożliwia zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych, a zwłaszcza wzdęć. Zalecane jest następujące dawkowanie:

Śniadanie	Obiad	Kolacja	Liczba dni
-	-	1 raz 50 mg	3 dni
-	1 raz 50 mg	1 raz 50 mg	3 dni
1 raz 50 mg	1 raz 50 mg	1 raz 50 mg	7 dni
1 raz 50 mg	1 raz 50 mg	2 razy 50 mg	3 dni
1 raz 50 mg	2 razy 50 mg	2 razy 50 mg	3 dni
1 raz 100 mg	1 raz 100 mg	1 raz 100 mg	od 4 do 8 tygodnia

W obrocie dostępna jest również moc 100 mg tego samego produktu leczniczego.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

W niektórych przypadkach może być konieczne dalsze zwiększenie dawki do 3 razy 200 mg akarbozy na dobę.

Dawkę można zwiększyć po 4 - 8 tygodniach oraz w razie niedostatecznej reakcji pacjenta na produkt. Jeśli uciążliwe objawy niepożądane utrzymują się mimo przestrzegania przez pacjenta diety cukrzycowej, nie należy zwiększać dawki, a nawet, gdy zachodzi taka konieczność, trzeba ją zmniejszyć. Średnia dawka wynosi 300 mg akarbozy na dobę (3 razy 100 mg lub 3 razy 2 tabletki produktu Adeksa, 50 mg). Leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 3 razy 100 mg na dobę przez 3 miesiące.

Sposób podawania: tabletki wykazują działanie tylko połączony z niewielką ilością płynu bezpośrednio przed posiłkiem lub wraz z pierwszymi łykami posiłku.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): Nie ma konieczności zmiany dawkowania lub częstotliwości stosowania produktu Adeksa u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Długość leczenia:

Nie przewiduje się żadnych ograniczeń związanych z długością leczenia produktem leczniczym Adeksa.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Przewlekłe choroby jelit związane z wyraźnymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania.
- Stany chorobowe, które mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększonego gromadzenia się gazów w jelitach (np. zespół Roemhelda, duże przepukliny, niedrożność jelit, owrzodzenie jelit).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min).
- Ciąża i okres karmienia piersią.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Dlatego też w początkowych 6-12 miesiącach leczenia produktem leczniczym Adeksa należy monitorować stężenia tych enzymów. Zmiany te zazwyczaj ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Adeksa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone, dlatego stosowanie akarbozy w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Adeksa należy bezwzględnie przestrzegać diety cukrzycowej. Nie należy przerywać regularnego przyjmowania produktu bez konsultacji z lekarzem, ze względu na ryzyko zwiększenia glikemii.

Informację o stosowaniu produktu należy odnotować w książeczce chorego na cukrzycę.

Produkt leczniczy Adeksa stosowany w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii. W razie wystąpienia hipoglikemii u pacjentów stosujących produkt leczniczy Adeksa w terapii skojarzonej z insuliną, pochodną sulfonilomocznika lub metforminą należy podać pacjentowi glukozę, nie inny cukier (sacharozę).

Ze względu na brak dostatecznych danych z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, produktu Adeksa nie należy podawać kobietom w ciąży.

Po podaniu znakowanej radioaktywnie akarbozy karmiącym samicom szczura, stwierdzono niewielką ilość substancji w mleku. Nie ma jak na razie podobnych danych dotyczących ludzi. Jednakże ze względu na niemożność wykluczenia działania akarbozy znajdującej się w mleku matki na organizm dziecka, nie należy podawać produktu Adeksa kobietom w okresie karmienia piersią. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę zalecane jest stosowanie insuliny.

Spożywanie sacharozę i produktów zawierających sacharozę w trakcie stosowania produktu Adeksa powoduje często objawy dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego, a nawet biegunki, będące rezultatem zwiększonej fermentacji węglowodanów w jelicie grubym.

Adeksa działa przeciwhipoglikemizująco, ale nie powoduje hipoglikemii. W razie wystąpienia hipoglikemii w trakcie stosowania produktu Adeksa jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika, metforminą lub insuliną może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków. W pojedynczych przypadkach może dojść do ostrej hipoglikemii podczas stosowania terapii skojarzonej (wstrząs hipoglikemiczny). W razie gwałtownego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi (ostra hipoglikemia) należy pamiętać, że w czasie leczenia produktem leczniczym Adeksa sacharozę jest wolniej rozkładana do glukozy i fruktozy. Dlatego też w celu szybkiego zwiększenia glikemii najwłaściwsze w takich

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczeństwo

sytuacjach jest podanie glukozy.

W pojedynczych przypadkach produkt leczniczy Adeksa może wpływać na biodostępność digoksyny, co może spowodować konieczność dostosowania dawki digoksyny.

Kolestyramina, środki adsorpcyjne i enzymy trawienne mogą osłabić działanie produktu leczniczego Adeksa, dlatego należy unikać jednoczesnego ich stosowania.

Jednoczesne podawanie produktu Adeksa i doustnej neomycyny może prowadzić do zwiększonej redukcji poposiłkowego stężenia glukozy we krwi oraz wzrostu częstości i intensywności żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia ostrych objawów należy rozważyć czasowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Adeksa.

Nie zaobserwowano interakcji pomiędzy produktem Adeksa a dimetykonem (symetykonem).

Produkt leczniczy Adeksa stosowany w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, a zatem nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci przyjmujący dodatkowo inne leki przeciwcukrzycowe (metforminę, pochodne sulfonilomocznika, insulinę) powinni być uprzedzeni o ryzyku wystąpienia hipoglikemii.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Częstości występowania działań niepożądanych raportowanych dla produktu Adeksa, opisywanych w badaniach klinicznych kontrolowanych, placebo podzielone wg kategorii CIOMS III zestawiono w poniższej tabeli (baza danych badań klinicznych kontrolowanych placebo: akarboza n=8595; placebo n=7278; stan na 10.02.2006).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Działania niepożądane raportowane wyłącznie po wprowadzeniu produktu na rynek (stan na 31.12.2005) oraz działania, dla których częstości nie można określić, zostały wymienione w k Działania niepożądane raportowane wyłącznie po wprowadzeniu produktu na rynek (stan na 31.12.2005) oraz działania, dla których częstości nie można określić, zostały wymienione w kolumnie oznaczonej „częstość nieznana”.

Charakterystyka kliniczna (MedDRA)	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocyto-penia
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje alergiczne (wysypka, rumień, wykwit, pokrzywka)
Zaburzenia naczyniowe				obrzęki	
Zaburzenia żołądka i jelit	wzdęcia	biegunka bóle żołądkowo-jelitowe i w dole brzucha	nudności wymioty niestrawność		niedrożność jelit podniedrożność jelit odma pęcherzykowa jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczką	zapalenie wątroby

< W celu opisanego określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA. Do opisu działań niepożądanych

zastosowano nomenklaturę MedDRA (wersja 11.1). >

Dodatkowo zdarzenia zgłaszano jako zaburzenia wątroby, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby oraz uszkodzenie wątroby. Odnotowano pojedyncze przypadki niewydolności wątroby o piorunującym przebiegu zakończone zgonem, jednak ich związek ze stosowaniem produktu leczniczego Adeksa nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent nie przestrzega diety cukrzycowej w trakcie leczenia, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą ulec nasileniu. Jeśli mimo przestrzegania przez pacjenta odpowiedniej diety nadal występują uciążliwe objawy niepożądane, należy tymczasowo lub na stałe zmniejszyć dawkę produktu.

U pacjentów stosujących zalecaną dawkę 150 - 300 mg produktu leczniczego Adeksa na dobę rzadko odnotowywano klinicznie istotne nieprawidłowości w testach czynności wątroby (aktywność trzykrotnie powyżej górnej lub standardowej granicy normy). Nieprawidłowe wartości mogą być przemijające.

3.3. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – gliklazyd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15.03.2016 (*ChPL Diaprel MR 2016*).

Tabela 24. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – gliklazyd

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., ul. Annopol 6 B, 03–236 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Pozwolenie nr 4430
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15.03.2016
Grupa farmakoterapeutyczna:	sulfonamidy, pochodne mocznika.	
Kod ATC	A10BB09	
Dostępne preparaty	DIAPREL MR, 30 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 30 mg gliklazylu (<i>Gliclazidum</i>).	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Gliklazyl jest substancją czynną, doustną, hipoglikemizującą pochodną sulfonilomocznika, o działaniu przeciwcukrzycowym, różni się od innych pochodnych heterocyklicznym pierścieniem z wbudowanym atomem azotu. Gliklazyl zmniejsza stężenie glukozy we krwi pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w trzustce utrzymuje się nawet po dwóch latach leczenia. Poza działaniem na metabolizm, gliklazyl wpływa również na naczynia.	
	<u>Wpływ na uwalnianie insuliny</u>	
	W cukrzycy typu 2, gliklazyl przywraca wczesny wzrost wydzielania insuliny w obecności glukozy oraz nasila drugą fazę wydzielania insuliny. Znamienny wzrost wydzielania insuliny jest obserwowany jako odpowiedź na stymulację indukowaną pokarmem lub glukozą.	
<u>Wpływ na naczynia</u>		
Gliklazyl zmniejsza proces formowania się mikrozakrzepów w dwóch mechanizmach, które mogą leżeć u podstaw powikłań cukrzycy przez: • częściowe hamowanie agregacji		

cji i adhezji płytek przez zmniejszenie aktywności markerów płytek krwi (β -tromboglobulina, tromboksan B2). • wpływ na aktywność fibrynolityczną śródbłonna naczyń przez zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym stężenie leku w osoczu zwiększa się stopniowo przez 6 godzin, a następnie pozostaje na niezmiennym poziomie pomiędzy szóstą a dwunastą godziną. Różnice międzyosobnicze są nieznaczne. Wchłanianie gliklazylu jest całkowite. Posiłek nie wpływa na szybkość ani na stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 95%. Objętość dystrybucji wynosi około 30 l. Jednorazowa dawka dobową produktu Diaprel MR umożliwia utrzymanie stężenia gliklazylu w osoczu przez ponad 24 godziny.

Metabolizm

Gliklazyl jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem, przy czym wykrywa się w moczu zaledwie 1% w postaci niezmienionej. Nie wykryto żadnego czynnego metabolitu w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji gliklazylu wynosi od 12 do 20 godzin. Liniowość lub nieliniowość Związek pomiędzy podaną dawką do 120 mg, a powierzchnią pod krzywą stężeń w funkcji czasu jest liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku.

Wskazania

Cukrzyca insulinozależna (typ 2) u dorosłych, kiedy leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Dawka dobową wynosi od 1 tabletki do 4 tabletek na dobę, tj. od 30 do 120 mg przyjmowanych doustnie, jednorazowo, w porze śniadania. Tabletki (tabletkę) należy połykać w całości. W przypadku pominięcia jednej dawki nie należy jej zwiększać w dniu następnym. Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA1c).

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę. Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podtrzymujące. Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Nie powinno się zwiększać dawki częściej, niż co najmniej po upływie 1 miesiąca, z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia. Maksymalna, zalecana dawka dobową to 120 mg.

Zamiana tabletek produktu zawierającego 80 mg gliklazylu na produkt Diaprel MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

1 tabletkę produktu zawierającego 80 mg gliklazylu jest porównywalna z 1 tabletką produktu Diaprel MR. Zmiana może być przeprowadzona pod warunkiem monitorowania parametrów krwi.

Zamiana innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt Diaprel MR

Diaprel MR może być stosowany w celu zastąpienia innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego. Podczas zamiany na produkt Diaprel MR należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego leku przeciwcukrzycowego. Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej. W razie zmiany z innych hipoglikemizujących pochodnych sulfonilomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addycyjnego dwóch preparatów, który może powodować hipoglikemię. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak na początku stosowania produktu Diaprel MR, tzn. leczenie należy rozpocząć od dawki 30 mg na dobę, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Diaprel MR może być stosowany z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną. U pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi niedostatecznie kontrolowanym z użyciem produktu Diaprel MR leczenie skojarzone z insuliną powinno być wprowadzone pod ścisłą opieką medyczną.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Diaprel MR należy stosować zgodnie z tymi samymi zasadami dawkowania, jakie są zalecane u pacjentów poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek powinny być zastosowane takie same zasady dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci ci powinni pozostawać pod obserwacją. Dane te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Czynniki ryzyka wystąpienia hipoglikemii:

U pacjentów z czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, do których należą:

- pacjenci niedożywieni lub źle odżywieni;
- ciężkie lub niedostatecznie wyrównane zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy);
- zaprzestanie długotrwałego leczenia i (lub) leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów;
- ciężkie choroby tętnic (ciężka choroba wieńcowa, ciężka niewydolność tętnicy szyjnej, choroba naczyń obwodowych).
- zaleca się stosowanie minimalnej dobowej dawki początkowej 30 mg.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Diaprel MR nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących stosowania u dzieci.

- nadwrażliwość na gliklazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy;
- cukrzyca typu 1;
- stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, ketoza i kwasica cukrzycowa;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby: w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny;
- leczenie mikonazolem;
- laktacja.

Hipoglikemia

To leczenie powinno być stosowane jedynie u pacjentów regularnie odżywiających się (dotyczy śniadania). Jest ważne, aby regularnie spożywać węglowodany ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii, jeśli posiłek jest przyjęty późno, jeśli spożyta jest nieodpowiednia ilość pokarmu lub posiłek zawiera mało węglowodanów. Hipoglikemia częściej pojawia się podczas stosowania diet niskokalorycznych, w następstwie długotrwałego lub forsownego wysiłku fizycznego, picia alkoholu lub w przypadku, gdy zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwcukrzycowymi. Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika. Niektóre przypadki ciężkiej i przedłużonej hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania glukozy przez kilka dni. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy ostrożnie dobierać pacjentów oraz ustalać dawkę, a pacjentów należy odpowiednio poinformować.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku);
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy postzczenia lub zmiany w diecie;
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów;
- niewydolność nerek;
- ciężka niewydolność wątroby;
- przedawkowanie produktu Diaprel MR;
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- niewydolność nadnerczy;
- równoczesne podawanie pewnych leków.

Niewydolność nerek i wątroby: farmakokinetyka i (lub) farmakodynamika gliklazynu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek. U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużyć, co może wymagać odpowiedniego postępowania.

Informowanie pacjenta

Ryzyko hipoglikemii, jej objawy, leczenie i czynniki predysponujące do jej wystąpienia, należy wyjaśnić pacjentowi oraz członkom jego rodziny. Pacjent powinien być poinformowany o istotnej roli, jaką spełniają zalecenia dietetyczne, regularne uprawianie ćwiczeń oraz regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

Słaba kontrola glikemii: na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny. Skuteczność działania hipoglikemizującego jakiegokolwiek doustnego leku przeciwcukrzycowego, w tym gliklazynu, z czasem ulega osłabieniu u wielu pacjentów: może to wynikać ze stopniowego nasilenia się cukrzycy lub ze zmniejszenia reakcji na leczenie. Zjawisko to, znane jest jako wtórne niepowodzenie terapeutyczne, w odróżnieniu od pierwotnego, kiedy to substancja czynna jest nieskuteczna w leczeniu pierwszego rzutu. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

Badania laboratoryjne: oznaczanie stężeń glikozylowanej hemoglobiny (lub pomiar glukozy w osoczu na czczo) zaleca się do oceny kontroli glikemii. Użyteczna jest również samokontrola stężenia glukozy we krwi.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6- fosforanowej może prowadzić do rozwoju niedokrwiistości hemolitycznej. Ponieważ gliklazyn należy do pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leczenia lekami, nie będącymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Ciąża

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem gliklazynu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika. W badaniach na zwierzętach gliklazyn nie wykazywał działania teratogenego. Normoglikemię należy uzyskać przed poczęciem, w celu zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia wad wrodzonych u płodu w wyniku niewyrównanej cukrzycy u matki. Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących jest niewłaściwe. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina. Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę, lub niezwłocznie po jej stwierdzeniu.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy gliklazyn lub jego metabolity przenikają do mleka. Zważywszy na niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii u noworodka stosowanie leku jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie odnotowano wpływu na płodność albo zdolność do rozrodu u samców lub samic szczurów.

1) Następujące produkty zazwyczaj zwiększają ryzyko hipoglikemii

Równoczesne stosowanie przeciwwskazane

- Mikonazol (stosowany ogólnie, żel do stosowania w jamie ustnej): nasila działanie hipoglikemizujące z możliwością wywołania objawów hipoglikemii, lub nawet śpiączki.

Równoczesne stosowanie niezalecane

- Fenylobutazon (stosowany ogólnie): nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika (rozzerwanie połączeń z białkami osocza i (lub) zmniejszenie ich wydalania). Jest zalecane zastosowanie innego leku przeciwzapalnego, o ryzyku należy poinformować pacjenta i podkreślić istotną rolę samokontroli. W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem przeciwzapalnym.
- Alkohol: nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej. Należy unikać spożywania alkoholu lub leków zawierających alkohol.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczeństwo

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i w niektórych przypadkach hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania następujących preparatów: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, metformina, tiazolidynediony, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, agoniści receptora GLP-1), leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H2, inhibitory MAO, sulfonamidy, klarytromycyna i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2) Następujące produkty mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi

Równoczesne stosowanie niezalecane

- Danazol: wpływ diabetogenny danazolu. Jeżeli zastosowania tej substancji czynnej nie można uniknąć, pacjenta należy ostrzec i podkreślić znaczenie kontroli stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy dostosować dawkę glikazydu w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

- Chlorpromazyna (lek neuroleptyczny): duże dawki (> 100 mg/dobę) zwiększają stężenie glukozy we krwi (zmniejszenie wydzielania insuliny). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas i po zakończeniu leczenia lekiem neuroleptycznym.
- Glikokortykosteroidy (podane ogólnie i miejscowo: preparaty dostawowe, na skórę i doodbytnicze) oraz tetrakozaktyd: zwiększenie stężenia glukozy we krwi z możliwą kwasicą ketonową (zmniejszona tolerancja na węglowodany spowodowana przez glikokortykosteroidy). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas i po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami.
- Rytodryna, salbutamol, terbutalina (dożylnie) Zwiększenie stężenia glukozy następuje w związku z pobudzeniem receptorów beta-2. Należy podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

3) Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka

- Leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna). Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe podczas jednoczesnego leczenia. Może być konieczna zmiana leku przeciwzakrzepowego

Produkt Diaprel MR nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jednakże należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza na początku leczenia.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Bez specjalnych wymagań.

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem glikazydu donoszono o następujących działaniach niepożądanych.

Najczęstszym działaniem niepożądanym glikazydu jest hipoglikemia. Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie produktem Diaprel MR może powodować hipoglikemię, jeśli posiłki są nieregularne, a zwłaszcza, gdy są pomijane. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, afazja, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu. Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotność skóry, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca. Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika pokazują, że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet, jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia. W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii, nawet jeśli jest okresowo kontrolowana poprzez spożycie cukru, niezwłocznie należy rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja.

Donoszono o zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, takich jak: ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia: można ich uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując glikazyd w trakcie śniadania. Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczynny pęcherzowe (takie jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko; mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej), zapalenie wątroby (odosobnione przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawienia się żółtaczki cholestatycznej.

Objawy te zazwyczaj przemijają po odstawieniu leku.

- zaburzenia oka: przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężeń glukozy we krwi.
- działania niepożądane danej grupy leków:

Tak jak po innych pochodnych sulfonilomocznika obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: przypadki erytrocytopenii, agranulocytozy, niedokrwistości hemolitycznej, pancytopenii, alergicznego zapalenia naczyń, hiponatremii, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, a nawet zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką) oraz zapalenie wątroby, które przemijało po odstawieniu pochodnej sulfonilomocznika lub w odosobnionych przypadkach prowadziło do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.

3.4. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glimepiryd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2015.12.16 (*ChPL Amaryl 2015*).

Tabela 25. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glimepiryd

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, D- 65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy.
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Amaryl 1 - 7448</p> <p>Amaryl 2 - 7449</p> <p>Amaryl 3 - 7450</p> <p>Amaryl 4 - 7451</p>
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudnia 1997 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 maja 2013r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2015.12.16
Grupa farmakoterapeutyczna:	doustne leki przeciwcukrzycowe: sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika.
Kod ATC	A10BB12
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Amaryl 1, tabletki, 1 mg. Każda tabletki zawiera 1 mg substancji czynnej <i>Glimepiridum</i> (glimepirydu). • Amaryl 2, tabletki, 2 mg. Każda tabletki zawiera 2 mg substancji czynnej <i>Glimepiridum</i> (glimepirydu). • Amaryl 3, tabletki, 3 mg. Każda tabletki zawiera 3 mg substancji czynnej <i>Glimepiridum</i> (glimepirydu). • Amaryl 4, tabletki, 4 mg. Każda tabletki zawiera 4 mg substancji czynnej <i>Glimepiridum</i> (glimepirydu).
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Glimepiryd jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, należącym do pochodnych sulfonilomocznika. Stosowany może być w przypadku cukrzycy insulinoniezależnej. Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu wydzielania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem reakcji komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika.</p> <p><u>Uwalnianie insuliny</u></p>

Pochodne sulfonilomocznika wpływają na wydzielanie insuliny, zamykając ATP-zależny kanał potasowy w komórkach beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórki beta i w rezultacie w wyniku otwarcia kanałów wapniowych, zwiększony napływ jonów wapnia do komórki. Prowadzi to do uwalniania insuliny na drodze egzocytozy. Glimepiryd wiąże się nietrwale z białkiem błonowym komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania różni się od zwykle zajmowanego przez pochodne sulfonilomocznika.

Działanie pozatrzustkowe

Do pozatrzustkowych skutków działania glimepirydu należy zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę. Wychwyt glukozy z krwi do obwodowych tkanek (mięśniowej i tłuszczowej) odbywa się z udziałem specjalnego białka transportującego zlokalizowanego w błonie komórkowej. Transport glukozy do tych tkanek jest etapem ograniczającym zużytkowanie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej komórek mięśni i tkanki tłuszczowej, co stymuluje wychwyt glukozy. Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może być związane ze stymulacją przez lek lipogenezy i glikogenezy w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych. Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie dzięki zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6 difosforanu, który hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne

U osób zdrowych minimalna skuteczna dawka doustna glimepirydu wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i powtarzalne. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywne ćwiczenia fizyczne, która polega na zmniejszeniu wydzielania insuliny. Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu produktu leczniczego podanego na 30 minut przed posiłkiem i bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą dobra kontrola metaboliczna utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki dobowej. Pomimo, że hydroksymetabolit glimepirydu powoduje niewielkie, lecz istotne zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, przyjmuje się, że stanowi to jedynie niewielką część ogólnego działania leku.

Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu klinicznych wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu z leczeniem tylko metforminą u pacjentów, u których kontrola metaboliczna maksymalną dawką dobową metforminy była niezadowolająca.

Leczenie skojarzone z insuliną

Informacje dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów niedostatecznie kontrolowanych maksymalną dawką glimepirydu możliwe jest równoległe rozpoczęcie leczenia insuliną. W dwóch badaniach leczenie skojarzone pozwoliło na osiągnięcie poprawy kontroli metabolicznej tego samego stopnia, jak w przypadku monoterapii insuliną, lecz z zastosowaniem mniejszej średniej dawki insuliny.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U 285 dzieci (w wieku 8 - 17 lat) z cukrzycą typu 2 przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce do 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę). Zarówno w grupie glimepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA1c w porównaniu z wartościami wyjściowymi (glimepiryd -0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)). Działanie glimepirydu, w porównaniu z metforminą, nie osiągnęło kryterium non-inferiority w parametrze średnia zmiana HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy tymi lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górny limit (1,05) 95% przedziału ufności dla różnicy nie leżał poniżej marginesu non-inferiority wynoszącego 0,3%. Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa u dzieci leczonych glimepirydem, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Brak danych z długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glimepirydu u dzieci.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: po podaniu doustnym dostępność biologiczna glimepirydu jest całkowita. Pokarm nie wywiera istotnego wpływu na wchłanianie, poza niewielkim zmniejszeniem szybkości wchłaniania. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągnęte jest po około 2,5 godzinach (ok. 0,3 µg/ml podczas wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). C_{max} i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) wykazują liniową zależność od dawki.

Dystrybucja: glimepiryd ma małą objętość dystrybucji (ok. 8,8 l), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji we frakcji albumin, silne wiązanie z białkami (>99%) oraz mały klirens (48 ml/min). U zwierząt glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Glimepiryd przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest nieznaczne.

Metabolizm i eliminacja: średni okres półtrwania w surowicy wynoszący 5-8 godzin ma wpływ na stężenie leku w surowicy w warunkach wielokrotnego podania. Po zastosowaniu dużych dawek okres półtrwania uległ niewielkiemu wydłużeniu. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczano w mo-

Wskazania

czu, a 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmienionej substancji. W moczu i kale zidentyfikowano dwa metabolity, pochodzące prawdopodobnie z przemian w wątrobie (głównym enzymem metabolizującym jest CYP2C9): pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. Po podaniu doustnym glimepirydu całkowity okres półtrwania metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin. Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce glimepirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym. Różnice osobnicze były również małe. Nie odnotowano istotnej kumulacji leku.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku była podobna u kobiet i mężczyzn, jak również u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensiem kreatyniny, klirens glimepirydu zwiększał się nieznacznie, a średnie stężenie w surowicy zmniejszało się, prawdopodobnie dzięki szybszej eliminacji ze względu na słabsze wiązanie z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zmniejszone. Nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku w tej grupie pacjentów. Farmakokinetyka leku podanego 5 pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorującym na cukrzycę, była podobna do stwierdzonej u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież: Badanie, którego przedmiotem były właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i tolerancja 1 mg pojedynczej dawki glimepirydu u 30 dzieci (4 dzieci w wieku 10-12 lat i 26 dzieci w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazało średnie wartości AUC(0-last), Cmax i t1/2 podobne do poprzednio obserwowanych u dorosłych.

Amaryl stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Amaryl może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.

Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnie. Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest przestrzeganie odpowiedniej diety, regularne ćwiczenia fizyczne i kontrola stężenia glukozy we krwi i w moczu. Preparaty doustne np. tabletki albo insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety. Dawkowanie zależy od wyników oznaczeń glukozy we krwi i w moczu. Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg/dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym. W celu stosowania różnego dawkowania dostępne są tabletki w odpowiednich dawkach. W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki 2, 3 lub 4 mg glimepirydu w ciągu doby. Dawka glimepirydu większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu. U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności może być wdrożone równoległe stosowanie glimepirydu. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką metforminy, leczenie glimepirydem rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się do dawki maksymalnej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza. U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej leku Amaryl nie uzyskano zadowalającej skuteczności, może być w razie konieczności wdrożone równoległe stosowanie insuliny. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką glimepirydu, leczenie insuliną rozpoczyna się od małych dawek i zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza. Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed lub w trakcie śniadania lub innego głównego posiłku. W przypadku pominięcia dawki leku nie należy zwiększać następnej dawki leku. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem. Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu glimepirydu w dawce 1 mg na dobę oznacza możliwość kontroli glikemii za pomocą samej diety. Ponieważ poprawa kontroli cukrzycy związana jest z większą wrażliwością na insulinę, w czasie leczenia może zmniejszyć się zapotrzebowanie na glimepiryd. Z tego względu, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii, konieczne jest rozważenie okresowego zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii. Zastąpienie innych doustnych leków przeciw cukrzycowych preparatem Amaryl. Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciw cukrzycowe preparatem Amaryl. Podczas zmiany dotąd stosowanego produktu leczniczego na preparat Amaryl należy uwzględnić dawkę i okres półtrwania uprzednio stosowanych produktów. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w odniesieniu do leków przeciw cukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu „wymywania” leku, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych w wyniku wzajemnego nasilenia działania leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi, dawka glimepirydu może być zwiększana stopniowo w sposób opisany wcześniej. Zastąpienie insuliny preparatem Amaryl W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną, wskazane może być zastąpienie insuliny preparatem Amaryl. Zmiana ta musi być przeprowadzona pod ścisłą kontrolą lekarza.

Szczególne grupy pacjentówDzieci i młodzież:

Nie ma danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku 8 do 17 lat dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii. Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności glimepirydu u dzieci są niewystarczające, nie zaleca się stosowania glimepirydu w tej grupie wiekowej.

Przeciwwskazania

Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd lub inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- cukrzyca typu 1 (insulinozależna),
- śpiączka cukrzycowa,
- kwasica ketonowa,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek lub wątroby konieczne jest leczenie insuliną.

Amaryl należy przyjmować krótko przed lub w czasie trwania posiłku. Stosowanie preparatu Amaryl może prowadzić do hipoglikemii, jeśli posiłki spożywane są o nieregularnych porach lub całkowicie pomijane. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, niepohamowany głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresywność, zaburzenia koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, drżenia, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, bezradność, utrata samokontroli, delirium, drgawki pochodzenia mózgowego, utrata przytomności do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech i zwolnienie akcji serca. Ponadto obecne mogą być objawy kompensacji adrenergicznej takie jak potliwość, wilgotna skóra, niepokój, przyspieszenie czynności serca, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa i arytmia. Kliniczny obraz ciężkiego napadu hipoglikemii może przypominać udar. Objawy zazwyczaj mogą być szybko skorygowane przez podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące nie są skuteczne. Doświadczenia uzyskane podczas stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika wskazują, że pomimo początkowego osiągnięcia zamierzonej skuteczności, może wystąpić nawrót hipoglikemii. Ciężka lub długotrwała hipoglikemia kontrolowana jedynie częściowo za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza i niekiedy hospitalizacji.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu hipoglikemii są:

- niechęć lub (szczególnie częsta u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność do współdziałania,
- niedożywienie, nieregularne posiłki, pomijanie posiłków, okresy postu,
- zmiana diety,
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym a spożyciem węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie preparatu Amaryl,
 - niektóre niewyrównane zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego wpływające na metabolizm węglowodanów lub na kompensacyjne wyrównanie hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy i przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne podawanie niektórych innych produktów leczniczych.

Podczas leczenia preparatem Amaryl konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zalecane jest oznaczanie stężenia glikowanej hemoglobiny. W czasie leczenia preparatem Amaryl wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie liczby leukocytów i trombocytów). W warunkach stresu (np. wypadki, zabiegi chirurgiczne z ostrymi wskazań, zakażenia przebiegające z gorączką itp.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę. Brak jest doświadczeń ze stosowaniem preparatu Amaryl u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6- fosforanowej (G6PD) może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, dlatego należy go ostrożnie stosować u pacjentów z niedoborem G6PD i należy rozważyć leczenie alternatywne lekami nie należącymi do pochodnych sulfonilomocznika. Preparat Amaryl zawiera laktozę jednowodną. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego leku.

Cięża

Ryzyko związane z cukrzycą. Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży wiążą się z wyższą częstością występowania wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi przez cały okres ciąży, aby zmniejszyć ryzyko teratogenności. W takich przypadkach zaleca się stosowanie insuliny. Pacjentka, która planuje ciążę powinna poinformować o tym lekarza. Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związaną prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu. Nie zaleca się wobec tego stosowania glimepirydu przez cały okres ciąży. Jeżeli pacjentka leczona glimepirydem zajdzie w ciążę lub ją planuje,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

należy zastąpić jak najszybciej ten sposób leczenia na terapię insuliną.

Karmienie piersią

Brak jest danych na temat przenikania glimepirydu do mleka matek karmiących. Glimepiryd przenika do mleka szczurów. Ponieważ inne sulfonilomoczniki przenikają do mleka matek karmiących oraz ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodków, nie zaleca się podczas stosowania glimepirydu karmić piersią.

Płodność: brak danych

Działanie hipoglikemizujące glimepirydu może być nasilone lub osłabione przez inne produkty lecznicze przyjmowane równoległe z preparatem Amaryl. Z tego powodu stosowanie innych produktów leczniczych może mieć miejsce tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza. Glimepiryd jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm ten ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących izoenzym CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol). Opisane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wykazały, że AUC glimepirydu zwiększa się około 2-krotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, który jest głównym potencjalnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9. Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika znaczenie mogą mieć wymienione niżej interakcje. Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach hipoglikemii może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego przyjęcia jednego z następujących produktów leczniczych:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol,
- niektóre sulfonamidy długo działające, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- dyzopiramid
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopurinol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatykolytyki,
- cyklofosfamid, trofosfamidy i ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (duże dawki podawane parenteralnie),
- trytokwalina.

Osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach zwiększenia stężenia glukozy we krwi może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego przyjęcia jednego z następujących leków:

- estrogeny lub progestageny,
- saluretyki, diuretyki tiazydowe,
- leki stymulujące tarczycę, glukokortykoidy,
- pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
- adrenalina i sympatykomimetyki,
- kwas nikotynowy (duże dawki) i pochodne kwasu nikotynowego,
- środki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
- fenytoina, diazoksyd,

<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>	<ul style="list-style-type: none"> • glukagon, barbiturany i ryfampicyna, • acetazolamid. <p>Antagoniści receptora H2, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego. Pod wpływem produktów leczniczych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu mogą ulec objawy wywołanego hipoglikemią kompensacyjnego pobudzenia układu adrenergicznego. Spożywanie alkoholu może nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu w sposób nieprzewidywalny. Glimepiryd może zarówno nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny. Sekwestranty kwasów żółciowych: kolesewelam wiąże się z glimepirydem i zmniejsza jego wchłanianie z układu pokarmowego. Nie zaobserwowano tej interakcji, gdy glimepiryd podawano co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu. Dlatego też, glimepiryd należy podawać co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu.</p> <p>Nie wykonano badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zdolność koncentracji i szybkość reakcji chorych na cukrzycę może ulec upośledzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii albo na przykład z powodu pogorszenia widzenia. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tych zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenia samochodu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu). Pacjenta należy poinformować, że w czasie prowadzenia samochodu powinien unikać sytuacji mogących prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu objawy początkowe hipoglikemii oraz u pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez pacjenta jest wskazane.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p>	<p>Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Bez specjalnych wymagań.</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Następujące działania niepożądane z badań klinicznych z zastosowaniem produktu Amaryl i innych pochodnych sulfonylomocznika, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo - narządową oraz zgodnie ze zmniejszającą się częstością (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <p>Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki ostrej trombocytopenii z liczbą płytek krwi poniżej 10000/μl oraz przypadki plamicy małopłytkowej.</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p>Bardzo rzadko: leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać postać ciężką, z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem.</p> <p>Częstość nieznaną: nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje.</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p>Rzadko: hipoglikemia. W większości przypadków reakcje hipoglikemiczne występują nagle, mogą mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie hipoglikemii zależy, podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia hipoglikemizującego, od czynników indywidualnych, takich jak przyzwyczajenia dietetyczne oraz dawka.</p> <p>Zaburzenia oka</p> <p>Częstość nieznaną: zaburzenia widzenia, przemijające, szczególnie mogą wystąpić na początku leczenia w związku ze zmianą stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, prowadzące w bardzo rzadkich przypadkach do odstawienia leku.</p>

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: upośledzenie czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości ze strony skóry, których objawami są: świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

3.5. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glipizyd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2016.04.01 (*ChPL Glipizide BP 2016*).

Tabela 26. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glipizyd

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena ul. Krucza 62, 50-984 Wrocław
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	7917
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 wrzesień 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 marzec 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2016.04.01
	Grupa farmakoterapeutyczna:	doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika.
	Kod ATC	A10BB07
	Dostępne preparaty	Glipizide BP 5mg tabletki. 1 tabletki zawiera 5 mg glipizyd (<i>Glipizidium</i>).
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	Glipizyd jest lekiem doustnym z grupy pochodnych sulfonilomocznika zmniejszającym stężenie glukozy we krwi. Głównym działaniem glipizydu jest pobudzenie wydzielania insuliny przez komórki beta wyspepek trzustki. Najważniejsze jest pobudzenie przez glipizyd sekrecji insuliny w odpowiedzi na posiłek. Stężenie insuliny na czczo nie zwiększa się nawet podczas długotrwałego podawania glipizydu. Poposiłkowa sekrecja insuliny pozostaje zwiększona przez 6 miesięcy leczenia. U pacjentów chorych na cukrzycę działanie leku w odpowiedzi na posiłek występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu glipizydu, ale zwiększone stężenie insuliny nie utrzymuje się poza kressem pobudzenia wywołanego posiłkiem. Udowodniono, że glipizyd wywiera także wpływ pozatrzustkowy – zmagając działanie insuliny. Prawidłowe stężenie glukozy we krwi utrzymuje się aż do 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki glipizydu, nawet gdy stężenie w osoczu w tym czasie znacznie zmniejszyło się w stosunku do stężenia maksymalnego.
	Właściwości farmakokinetyczne	Glipizyd wchłania się w przewodzie pokarmowym jednostajnie, szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1-3 godzinach po podaniu doustnym. Okres półtrwania wynosi od 2-4 godzin po podaniu doustnym lub dożylnym. Metabolizm i sposoby wydalania są podobne po doustnym i dożylnym podaniu leku, co wskazuje, że

Wskazania

efekt pierwszego przejścia nie jest istotny. Po wielokrotnym podaniu glipizyd nie kumuluje się w osoczu. Jednoczesne spożycie pokarmu zwalnia wchłanianie glipizydu o około 40 minut.

U pacjentów z cukrzycą glipizyd był bardziej skuteczny, gdy podawano go 30 minut przed posiłkiem, niż gdy lek podawano razem z posiłkiem. W badaniach na ochotnikach udowodniono, że glipizyd wiąże się z białkami w surowicy krwi zarówno po doustnym jak i po dożylnym podaniu leku w 98-99% po 1 godzinie po podaniu. Objętość dystrybucji glipizydu po podaniu dożylnym wynosiła 11 litrów, co wskazuje na lokalizację w płynie przestrzeni pozakomórkowej. U myszy (samców i 9 samic) w badaniu autoradiograficznym, ani w mózgu ani w płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono obecności glipizydu ani jego metabolitów. Obecności glipizydu ani jego metabolitów nie wykazano również u płodów ciężarnych samic. W innym badaniu wykazano jednak niski poziom promieniotwórczości u płodów samic, którym podawano znakowaną substancję.

Metabolizm

Glipizyd jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie. Głównymi metabolitami są nieaktywne produkty hydroksylacji i sprzęgania.

Eliminacja

Metabolity glipizydu wydalane są głównie z moczem. Mniej niż 10% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego.

Dawkowanie Podobnie jak w przypadku wszystkich substancji powodujących hipoglikemię, dawkę należy dobrać indywidualnie. Krótkotrwałe podawanie glipizydu może być wystarczające u pacjentów, którzy przejściowo utracili kontrolę glikemii za pomocą prawidłowo prowadzonej diety. W celu określenia minimalnej skutecznej dawki glipizydu, jak również wykrycia oporności na produkt leczniczy, należy systematycznie kontrolować stężenie glukozy we krwi na czczo i oznaczyć stężenie hemoglobiny glikowanej.

Dawka początkowa

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg glipizyd (1 tabletki) na dobę, podawanej 30 minut przed śniadaniem lub posiłkiem spożywanym w ciągu dnia. U pacjentów z łagodną cukrzycą, osób w podeszłym wieku lub pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg (1/2 tabletki), ze względu na możliwość wystąpienia hipoglikemii.

Dostosowanie dawkowania

Zazwyczaj dawkę zwiększa się o 2,5 mg do 5 mg glipizyd, w zależności od stężenia glukozy we krwi. Pomiędzy kolejnymi zmianami dawkowania powinno upłynąć minimum kilka dni.

Leczenie podtrzymujące

U niektórych pacjentów wyrównanie glikemii występuje po podaniu leku raz na dobę. Maksymalna dawka podawana jednorazowo w ciągu doby wynosi 15 mg. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 15 mg, należy ją podawać w dawkach podzielonych przed posiłkiem (zwykle 2 razy na dobę). Na ogół stężenie glukozy we krwi normalizuje się po dawkach od 2,5 mg do 20 mg glipizyd na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Glipizide BP u dzieci. Nie zaleca się stosowania glipizydu u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku i szczególnie zagrożeni hipoglikemią

W celu uniknięcia hipoglikemii u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych lub niedożywionych, z nieregularną podażą kalorii oraz z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek dawka wstępna i podtrzymująca powinna być zmniejszona.

Pacjenci leczeni insuliną

W niektórych przypadkach glipizyd zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych, pochodnych sulfonilomocznika, wielu pacjentom z cukrzycą insulinoniezależną (typu 2) otrzymującym insulinę można bezpiecznie podawać glipizyd. Przechodząc z leczenia insuliną na terapię preparatem Glipizide BP należy przestrzegać opisanych poniżej zasad:

- u pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę do 20 j.m. na dobę można odstawić insulinę i rozpocząć leczenie zalecaną dawką glipizyd. Dawkę należy modyfikować o kilka lub kilkanaście dni.
- u pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę powyżej 20 j.m. na dobę, dawkę insuliny należy zmniejszyć połowę i rozpocząć podawanie glipizyd w zalecanej dawce.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Dalsze zmniejszenie dawkowania insuliny zależy od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę należy modyfikować co kilka lub kilkanaście dni.

W okresie odstawienia lub redukcji dawki insuliny pacjent powinien ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi. Pacjentów należy pouczyć, że powinni skontaktować się z lekarzem, jeżeli wyniki tych badań są nieprawidłowe. Gdy pacjent przyjmuje ponad 40 j.m. insuliny na dobę wskazana jest hospitalizacja w okresie zmiany leczenia.

Pacjenci leczeni uprzednio innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi

Dawkowanie zależy od stanu klinicznego pacjenta i dotychczasowego leczenia. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych dawek glipizyd, następnie można zwiększać je stopniowo, aż do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza. W razie zmiany innych pochodnych sulfonilomocznika na glipizyd, nie jest konieczny okres przejściowy. W czasie zamiany innej pochodnej sulfonilomocznika (zwłaszcza o wydłużonym okresie półtrwania, np. chlorpropamid) na glipizyd, należy uważnie obserwować pacjentów ze względu na ryzyko hipoglikemii (np. obserwacja objawów klinicznych lub monitorowanie stężenia glukozy we krwi), co najmniej przez 2 tygodnie i zachować ostrożność podczas zmiany dawkowania.

Pacjenci leczeni jednocześnie innymi lekami hipoglikemizującymi

U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli glikemii podczas stosowania tylko glipizidu, lub u których jest on wtórnie nieskuteczny, powinno się dołączyć do leczenia inny doustny hipoglikemizujący produkt leczniczy. W takim przypadku zaleca się utrzymanie dotychczasowych dawek glipizydu, a stosowanie innego doustnego hipoglikemizującego produktu leczniczego należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występuje u nich hipoglikemia. Jeżeli glipizyd dodajemy do innego produktu leczniczego obniżającego poziom glukozy we krwi, należy rozpocząć od dawki glipizydu 5 mg na dobę. U pacjentów wrażliwych na leki hipoglikemizujące można rozpocząć leczenie od mniejszej dawki. Zwiększanie dawki zależy od oceny stanu klinicznego pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy powinien być przyjmowany 30 minut przed posiłkiem w celu uzyskania maksymalnej redukcji hiperglikemii występującej po posiłku.

- nadwrażliwość na glipizyd, inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy, a także na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- cukrzyca insulinozależna typu 1,
- cukrzycowa kwasica ketonowa,
- śpiączka cukrzycowa.

Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)

Ponieważ glipizyd należy do pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem G6PD. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem G6PD może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej i dlatego konieczne jest rozważenie zastosowania innych produktów leczniczych niż pochodnych sulfonilomocznika.

Hipoglikemia

Wszystkie pochodne sulfonilomocznika, w tym glipizyd, mogą wywołać ostrą hipoglikemię, która może spowodować śpiączkę i wymaga leczenia w szpitalu. W celu jej uniknięcia należy właściwie dobierać pacjentów, odpowiednie dawkować lek. Hipoglikemia może wystąpić wskutek opóźnienia posiłków, niewystarczającej ilości pożywienia oraz niezrównoważonej podaży węglowodanów. Systematyczne i o właściwej porze spożywanie węglowodanów jest konieczne do utrzymania właściwego stężenia glukozy we krwi. Niewydolność nerek lub wątroby może powodować zwiększenie stężenia glipizydu we krwi i ograniczać wydajność glukoneogenezy. W stanach tych zwiększone stężenie leku we krwi może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub objawami neurologicznymi, wymagającej leczenia w szpitalu. Prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii jest większe w przypadku stosowania ubogokalorycznej diety, po ciężkim i długotrwałym wysiłku, po spożyciu alkoholu oraz gdy stosuje się więcej niż jeden lek hipoglikemizujący. Najbardziej narażenia na wystąpienie hipoglikemii są pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci niedożywieni, pacjenci z niewydolnością nadnerczy i przysadki mózgowej. Hipoglikemii może być trudna do rozpoznania u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów stosujących leki β-adrenolityczne lub inne leki sympatykolytyczne.

Utrata kontroli glikemii

Niewyrównanie glikemii może wystąpić, gdy pacjent, u którego za pomocą leczenia przeciw cukrzycowemu wyrównano glikemię, poddany jest działaniu takich czynników jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny. W takich przypadkach może być konieczne odstawienie preparatu Glipizide BP i okresowe podawanie insuliny. U wielu pacjentów zmniejsza się z czasem skuteczność każdego doustnego leku hipoglikemizującego, również glipizydu. Może się to wiązać z postępem cukrzycy lub zmniejszoną reakcją na lek, czyli tzw. zjawiskiem wtórnej oporności na produkt leczniczy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania laboratoryjne

Należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Należy również dokonywać pomiarów stężenia hemoglobiny glikowanej, a zalecenia dotyczące leczenia powinny być zgodne z obowiązującymi standardami.

Choroby wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek może zmieniać się farmakokinetyka i farmakodynamika glipizydu. Jeżeli u takich pacjentów wystąpi hipoglikemia, może się ona przedłużyć. W przypadku jej wystąpienia należy podjąć właściwe postępowanie.

Informacja dla pacjentów

Pacjenci leczeni glipizydem powinni ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących diety, dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego oraz regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Powinni nauczyć się rozpoznawać wczesne objawy hipoglikemii, takie jak: ból głowy, pobudliwość, zaburzenia snu, drżenie, pocenie się, aby mogli zgłosić się do lekarza w odpowiednim czasie. Członkom rodzin pacjentów należy zwrócić uwagę na zagrożenie hipoglikemią, wyjaśnić sposób postępowania w przypadku pojawienia się objawów hipoglikemii oraz przedstawić jakie stany sprzyjają ich występowaniu. Należy również wyjaśnić na czym polega pierwotna i wtórna oporność na produkt leczniczy.

Ciąża

W badaniach nad wpływem glipizydu na reprodukcję u szczurów, wykazano niewielki toksyczny wpływ na płód. W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego. W czasie ciąży glipizyd może być stosowany jedynie w sytuacji, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Występowanie źle wyrównanej cukrzycy (ciężarnych lub przewlekłej) stanowi ryzyko rozwoju wad wrodzonych oraz zwiększonej śmiertelności okołoporodowej. W okresie planowania zajścia w ciążę i w okresie ciąży u pacjentek z cukrzycą lekiem z wyboru jest insulina, która zapewnia optymalną kontrolę stężenia glukozy we krwi. Zgłaszano przypadki długotrwałej ciężkiej hipoglikemii (od 4 do 10 dni) u noworodków, których matki w ciąży stosowały pochodne sulfonilomocznika. Jeżeli w czasie ciąży podawany jest glipizyd, należy go odstawić na co najmniej jeden miesiąc przed przewidywanym terminem porodu. Powinien zostać zastosowany inny sposób leczenia, w celu utrzymania jak najbardziej prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy glipizyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią, jednak niektóre pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka. Ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii u dziecka, należy przerwać karmienie piersią lub zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Jeżeli produkt leczniczy zostanie odstawiony, a kontrolowanie poziomu glukozy we krwi za pomocą diety jest niewystarczające, należy rozważyć leczenie insuliną.

Działanie hipoglikemizujące glipizyd mogą nasilać następujące substancje:

- Leki przeciwciepłotne:

Mikonazol: wzmocnienie działania hipoglikemizującego, może prowadzić do wystąpienia objawów hipoglikemii, aż po śpiączkę hipoglikemiczną.

Flukonazol: zgłaszano przypadki hipoglikemii po jednoczesnym podawaniu glipizydu z flukonazolem, prawdopodobnie spowodowane przez wydłużenie okresu półtrwania w fazie rozpadu glipizydu.

Worykonazol: chociaż nie zostało to zbadane, worykonazol może zwiększać stężenie w osoczu pochodnych sulfonilomocznika (np. tolbutamidu, glipizydu i gliburidu), tym samym powodować hipoglikemię. Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i glipizydu zaleca się staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (np. fenylobutazon): zwiększają działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika (wypierają pochodne sulfonilomocznika z wiązań z białkami osocza i (lub) zmniejszają wydalanie pochodnych sulfonilomocznika).

Salicylany (kwas acetylosalicylowy): po podaniu dużych dawek kwasu acetylosalicylowego zwiększa się działanie hipoglikemizujące glipizydu (hipoglikemizujące działanie kwasu acetylosalicylowego).

Alkohol: nasila działanie hipoglikemizujące, które może doprowadzić do śpiączki.

Leki beta-adrenolityczne: wszystkie leki beta-adrenolityczne maskują objawy hipoglikemii, takie jak na przykład kołatanie serca lub tachykardia. Większość niekardioselektywnych leków betaadrenolitycznych zwiększa częstość występowania i nasilenie objawów hipoglikemii.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczeństwo

Inhibitory konwertazy angiotensyny: stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą leczonych pochodnymi sulfonylomocznika, w tym glipizydem, może prowadzić do nasilenia działania hipoglikemizującego. Może być konieczne zmniejszenie dawki glipizydu.

Antagoniści receptora H2: zastosowanie antagonistów receptora H2 (tj. cymetydyna) może nasilić działanie pochodnych sulfonylomocznika, w tym glipizydu.

Hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonylomocznika mogą nasilać inhibitory monoamino oksydazy i leki silnie wiążące się z białkami, np. sulfonamidy, chloramfenikol, probenecyd i kumaryny. Jeżeli pacjent przyjmuje glipizyd łącznie z którąkolwiek z tych substancji (lub planowane jest jej odstawienie), pacjent powinien być uważnie obserwowany w celu ewentualnego wykrycia wystąpienia hipoglikemii (lub utraty kontroli nad glikemią). Wyniki badań *in vitro*, dotyczących wiązania glipizydu z białkami ludzkiego osocza wykazują, że glipizyd wiąże się w inny sposób z białkami niż tolbutamid oraz że nie dochodzi do interakcji glipizydu z salicylanami ani z dikumarolem. Przenoszenie wyników tych badań do warunków klinicznych powinno być przeprowadzone ostrożnie. Podobnie, wymagana jest ostrożność przy równoczesnym stosowaniu tych substancji z glipizydem.

Działanie hipoglikemizujące glipizyd mogą osłabiać następujące substancje:

Pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna) w dużych dawkach (>100 mg chlorpromazyny na dobę): zwiększenie stężenia glukozy we krwi (w wyniku zmniejszenia wydzielania insuliny).

Kortykosteroidy: zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Leki sympatykomimetyczne (np. rytodryna, salbutamol, terbutalina): zwiększenie stężenia glukozy we krwi na skutek pobudzenia receptorów beta2-adrenergicznych.

Produkty lecznicze mogące wywoływać hiperglikemię i prowadzić do utraty kontroli nad glikemią: niektóre leki moczopędne, w tym tiazydowe, leki stosowane w leczeniu chorób tarczycy, estrogeny, progestageny, doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina, kwas nikotynowy, antagoniści kanału wapniowego i izoniazyd.

Jeżeli u pacjenta, który przyjmuje glipizyd łącznie z którąkolwiek z tych substancji planowane jest jej odstawienie (lub planowane jest jej stosowanie), pacjent powinien być uważnie obserwowany w celu ewentualnego wykrycia wystąpienia hipoglikemii (lub utraty kontroli nad glikemią).

Nie badano wpływu glipizydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brak jednak danych, które wskazywałyby na to, że glipizyd może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjent powinien być świadomy ryzyka wystąpienia hipoglikemii i zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie sytuacji, gdy wyrównanie glikemii nie zostało osiągnięte, na przykład podczas zmiany leków przeciwcukrzycowych lub w przypadku nieregularnego zażywania produktu leczniczego.

Produkt przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Brak szczególnych wymagań.

Działania niepożądane w większości związane są z wielkością dawki glipizydu, mają charakter przemijający oraz ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego. Podobnie jak w przypadku stosowania innych pochodnych sulfonylomocznika mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, w niektórych przypadkach kończące się zgonem.

Może wystąpić hipoglikemia. Hipoglikemia może powodować wystąpienie objawów jak: osłabienie, senność, zaburzenia orientacji, nadmierne pocenie się, dreszcze, głód, pobudzenie, nerwowość, zawroty głowy, zaburzenia widzenia. Mogą wystąpić zaburzenia koncentracji uczucie zimna, a w ciężkich przypadkach może wystąpić utrata przytomności, śpiączka hipoglikemiczna.

Częstość występowania działań niepożądanych: - bardzo często ($\geq 1/10$), - często ($\geq 1/100$ do $< 1/10\ 000$), - nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego Nieznana: agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często: hipoglikemia \ddagger . Nieznana: hiponatremia.
- Zaburzenia psychiczne Nieznana: splątanie *.
- Zaburzenia układu nerwowego Niezbyt często: zawroty głowy *, senność *, drżenia *. Nieznana: bóle głowy *.

- Zaburzenia oka Niezbyt często: niewyraźne widzenie *. Nieznana: podwójne widzenie *, zaburzenia widzenia *, osłabione widzenie *.
- Zaburzenia żołądka i jelit Często: nudności \$, biegunka \$, ból w nadbrzuszu \$, ból brzucha. Niezbyt często: wymioty. Nieznana: zaparcia \$ (\$ - objawy te są związane z wielkością dawki i zwykle ustępują po jej zmniejszeniu lub podaniu dawki dobowej w dawkach podzielonych.).
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często: żółtaczka cholestatyczna (wymagająca odstawienia produktu leczniczego). Nieznana: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często: wypryski †. Nieznana: skórne reakcje alergiczne, rumień †, wysypka plamisto-grudkowa †, pokrzywka †, świąd †, nadwrażliwość na światło († - objawy te zwykle ustępują podczas długotrwałego leczenia. Jeżeli zmiany te utrzymują się, produkt leczniczy należy odstawić)
- Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne Nieznana: przewlekła porfiria.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Nieznana: złe samopoczucie *.
- Badania diagnostyczne Nieznana: zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej \$, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi \$, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi \$, zwiększony poziom mocznika i kreatyniny we krwi \$.(\$ - związek tych odchyleń z podawaniem glipizydu jest niezbadany i niezbyt często towarzyszyły im objawy kliniczne. * - objawy te są najczęściej przemijające i nie jest konieczne przerwanie leczenia, mogą być jednak oznaką hipoglikemii).

Po zastosowaniu innych pochodnych sulfonilomocznika odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej oraz reakcji disulfiramowych.

3.6. Opis komparatora – inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19.10.2016 r. (*ChPL Invokana 2016*).

Tabela 27. Opis komparatora – inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Invokana 100 mg tabletki powlekane : EU/1/13/884/001 (10 tabletek) EU/1/13/884/002 (30 tabletek) EU/1/13/884/003 (90 tabletek) EU/1/13/884/004 (100 tabletek) Invokana 300 mg tabletki powlekane : EU/1/13/884/005 (10 tabletek) EU/1/13/884/006 (30 tabletek) EU/1/13/884/007 (90 tabletek) EU/1/13/884/008 (100 tabletek)
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopad 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19.10.2016
	Grupa farmakoterapeutyczna:	leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny
	Kod ATC	A10BX11
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Invokana 100 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 100 mg kanagliflozyny. • Invokana 300 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 300 mg kanagliflozyny.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Transporter SGLT2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2. Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem. W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kanagliflozyny jest zasadniczo podobna u zdrowych osób i pacjentów z cukrzycą typu 2. Po pojedynczej doustnej dawce 100 mg i 300 mg zdrowym osobom, kanagliflozyna była szybko wchłaniana osiągając szczytowe stężenie w osoczu (mediana T_{max}) w 1 do 2 godzin po podaniu. Osoczowe C_{max} i AUC kanagliflozyny zwiększało się proporcjonalnie do dawki od 50 mg do 300 mg. Pozorny okres półtrwania (t_{1/2}) (wyrażony jako średnia ± odchylenie standardowe) wynosił odpowiednio 10,6 ± 2,13 godzin i 13,1 ± 3,28 godzin dla dawek 100 mg i 300 mg. Stan stacjonarny był osiągany po 4 do 5 dni dawkowania raz na dobę kanagliflozyny 100 mg do 300 mg. Kanagliflozyna nie wykazuje zależności od czasu farmakokinetyki i kumuluje się w osoczu w maksymalnie 36% po dawkach wielokrotnych 100 mg i 300 mg.

Wchłanianie

Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym kanagliflozyny wynosi około 65%. Jednoczesne podanie kanagliflozyny z wysokotłuszczowym posiłkiem nie wpływało na farmakokinetykę kanagliflozyny; dlatego, kanagliflozyna może być przyjmowana w trakcie jak i między posiłkami. Jednakże, biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia poposiłkowego zwiększenia glikemii z powodu opóźnionego wchłaniania glukozy w jelitach, zaleca się przyjmowanie kanagliflozyny przed pierwszym posiłkiem dnia.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce doustnej zdrowym osobnikom wynosi 119 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%). W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach *in vivo* istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki kanagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ¹⁴C zdrowym osobnikom, odzyskano odpowiednio 41,5%, 7,0% i 3,2% podanej dawki w kale jako kanagliflozyna, hydroksylowany metabolit i O-glukuronowy metabolit. Krążenie jelitowo-wątrobowe kanagliflozyny jest nieistotne. Około 33% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, głównie jako metabolity Oglukuronowe (30,5%). Mniej niż 1% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy dawek 100 mg i 300 mg kanagliflozyny mieścił się w zakresie od 1,30 do 1,55 ml/min. Kanagliflozyna jest substancją z małym klirenssem, a średni klirens układuowy po podaniu doustnym wynosi u zdrowych osób około 192 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek W otwartym badaniu z pojedynczą dawką oceniano właściwości farmakokinetyki kanagliflozyny 200 mg u osób z różnym nasileniem zaburzeń

Wskazania

czynności nerek (klasyfikowanych wg CrCl w oparciu o równanie Cockroft-Gault'a) w porównaniu do zdrowych osób. Badanie objęło 8 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl \geq 80 ml/min), 8 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 50 do < 80 ml/min), 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do < 50 ml/min) i 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) oraz 8 osób hemodializowanych z ESRD. C_{max} kanagliflozyny zwiększało się umiarkowanie o 13%, 29% i 29% u osób odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, lecz nie u osób hemodializowanych. W porównaniu do zdrowych osób, AUC kanagliflozyny w osoczu zwiększało się o około 17%, 63% i 50% u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lecz było podobne u osób z ESRD i zdrowych osób. Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg kanagliflozyny, średnie geometryczne wskaźniki C_{max} i AUC_{∞} kanagliflozyny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, wynosiły odpowiednio 107% i 110%, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) oraz 96% i 111% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne. Brak danych klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65) Wiek nie miał istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji.

Dzieci i młodzież Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Inne szczególne grupy pacjentów Farmakogenetyka Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9*1/*3 i UGT2B4*2 stwierdzono zwiększenie AUC 20 kanagliflozyny odpowiednio o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość < 0,1%) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany. Płeć, rasa czy indeks masy ciała nie miały istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji.

Produkt Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- Monoterapia Gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań.
- Leczenie skojarzone Terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, którzy mają eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl \geq 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w wieku \geq 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowonaczyniowego, lub u innych pacjentów u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny.

Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonylomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65 lat) Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów.

Zaburzenia czynności nerek U pacjentów z eGFR od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub CrCl od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73m² lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny raz na dobę. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min. Kanagliflozyny nie należy również stosować u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) ani u pacjentów dializowanych, gdyż nie oczekuje się by produkt był skuteczny w tych populacjach.

Zaburzenia czynności wątroby Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Podanie doustne. Produkt Invokana należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości. W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast gdy pacjent sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Ogólne

Nie badano produktu Invokana u pacjentów z cukrzycą typu 1 i dlatego nie zaleca się go do stosowania u tych pacjentów. Produktu Invokana nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, ze względu na brak skuteczności w tym stanie.

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i skuteczność jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz prawdopodobnie brak skuteczności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub CrCl < 60 ml/min, w szczególności stosujących dawkę 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN). Dlatego dawka kanagliflozyny musi być ograniczona do 100 mg raz na dobę u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min i nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 45 ml/min. Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 30 ml/min) ani u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD). Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny, a następnie co najmniej raz w roku;
- Przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;
- Gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale - eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 45 ml/min należy przerwać stosowanie kanagliflozyny.

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydalanie glukozy do moczu (UGE) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi. W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie) stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65). Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną z powodu nadmiernej utraty płynów stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR. U opisanych wyżej pacjentów bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości eGFR (> 30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia kanagliflozyną. Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe, lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit). U pacjentów otrzymujących kanagliflozynę, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kanagliflozyny u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym kanagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis* - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie kanagliflozyną można wznowić po

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2. Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu; dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości eGFR.

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołędzi prącia i napletka, co zgodnie wynika z zwiększonego UGE w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę. U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołędzi prącia i napletka występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem Invokana.

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg *New York Heart Association* (NYHA) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący kanagliflozynę mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Brak danych o zastosowaniu kanagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie należy stosować kanagliflozyny podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie kanagliflozyną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanagliflozyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego piersią potomstwa i młodych szczeniów narażonych na działanie kanagliflozyny. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Kanagliflozyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu kanagliflozyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki Kanagliflozyna może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia. Insulina i sekretagogi insuliny

Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak sulfonilomocznik mogą powodować hipoglikemię. Dlatego by zmniejszyć ryzyko hipoglikemii może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagogów insuliny w skojarzeniu z kanagliflozyną.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

Kanagliflozyna jest głównie metabolizowana z udziałem UDP glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4) w reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Kanagliflozyna jest transportowana przez glikoproteinę-P i BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*). Induktory enzymów (takie jak ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina, rytonawir, efawirenz) mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących leki), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio ekspozycji układowej na kanagliflozynę (AUC) i stężenia maksymalnego (Cmax). Te spadki ekspozycji na kanagliflozynę mogą przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w skojarzeniu z kanagliflozyną wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę jeśli stosujący aktualnie kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min i wymagają dodatkowej kontroli glikemii. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowej terapii zmniejszającej glikemię u pacjentów z eGFR 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl 45 ml/min do < 60 ml/min stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, którzy otrzymują jednocześnie induktory enzymu UGT i wymagają dodatkowej kontroli glikemii. Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ z ich wchłanianiem. Badania interakcji kanagliflozyny wykazały, że farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni skutkowało 20% zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem Cmax digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

Dabigatran: Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksyilat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna: skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12% zwiększeniem AUC i 9% zwiększeniem Cmax symwastatyny oraz 18% zwiększeniem AUC i 26% zwiększeniem Cmax kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne. Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny jak rosuwastatyna i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze. Badania interakcji w stanie stacjonarnym kanagliflozyny wykazały brak znaczącego klinicznego wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu lub warfaryny.

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Test 1,5-AG: zwiększone przez produkt Invokana wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących produkt Invokana nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii. Dodatkowe informacje można uzyskać u producentów testów 1,5-AG.

Kanagliflozyna nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii, gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Bezpieczeństwo

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 3139 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 3506 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 300 mg, którzy otrzymywali produkt leczniczy w 9 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy. Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn).

3.7. Opis komparatora – inhibitor DPP-4 (sitagliptyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24.10.2016 r. (*ChPL Januvia 2016*).

Tabela 28. Opis komparatora – inhibitor DPP-4 (sitagliptyna)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/07/383/001 EU/1/07/383/002 EU/1/07/383/003 EU/1/07/383/004 EU/1/07/383/005 EU/1/07/383/006 EU/1/07/383/019 EU/1/07/383/020
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2012 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.10.2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)
	Kod ATC	A10BH01
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Januvia 25 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 25 mg sitagliptyny. • Januvia 50 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny. • Januvia 100 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 100 mg sitagliptyny.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Januvia należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas</p>

stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelciku przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennej uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperглиkemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych. W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sitagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało szczytowe wartości (mediana T_{max}) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sitagliptyny wynosiło 8,52 μM•hr, a C_{max} wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sitagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sitagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, Januvia może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. Osoczowe AUC dla sitagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku C_{max} i C_{24h} nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost C_{max} był większy niż zależny od dawki, a wzrost C_{24h} mniejszy niż zależny od dawki).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg sitagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów. Frakcja sitagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest niska (38%).

Metabolizm

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sitagliptyny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym [¹⁴C]sitagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalane było w postaci metabolitów sitagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sitagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sitagliptyny jest CYP3A4 przy współdziałaniu CYP2C8. Dane z badań *in vitro* wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu doustnym [¹⁴C]sitagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania t_{1/2} po podaniu doustnym 100 mg sitagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sitagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega akumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min. Eliminacja sitagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sitagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sitagliptyny nie zostało ustalone. Sitagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny p, która także może pośredniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny p, nie zmniejsza klirensu nerkowego sitagliptyny. Sitaglipty-

na nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sitagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 (IC50=160 µM) lub glikoproteina p (do 250 µM), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

Charakterystyka leku w populacjach pacjentów

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sitagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek Przeprowadzono badanie niezaślepienie z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sitagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (50 do <80 ml/min), umiarkowane (30 do <50 ml/min) a także pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono znaczącego klinicznie zwiększenia stężenia sitagliptyny w osoczu krwi w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano w przybliżeniu 2-krotne zwiększenie osoczowego AUC sitagliptyny, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek obserwowano około 4-krotne zwiększenie w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób. Sitagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających dializoterapii zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤ 9 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Osoby w podeszłym wieku Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sitagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

Dzieci Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Januvia u dzieci.

Inne cechy charakterystyczne populacji pacjentów Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny

Produkt leczniczy Januvia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
 - agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z
 - pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w

Wskazania

połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Januvia jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie

Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ , należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR γ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Januvia. W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Januvia, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciw cukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 50 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (CrCl ≥ 30 do < 50 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy. Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Januvia, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Januvia z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatem należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku.

Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sitagliptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Januvia można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Januvia u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Januvia oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Januvia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Januvia w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonilomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

mii.

Zaburzenia czynności nerek

Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Januvia. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie stosować produktu leczniczego Januvia w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że sitagliptyna przenika do mleka samic zwierząt. Produkt leczniczy Januvia nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4 ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych. Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Metformina: Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sitagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną. Dane z badań *in*

<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>	<p><i>in vitro</i> wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach <i>in vivo</i>. Sitagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach <i>in vivo</i>.</p> <p>Januvia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności. Ponadto należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p>	<p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (4,7–13,8%) i insuliną (9,6%).</p>

3.8. Opis komparatora – agonista GLP-1 (liraglutyd)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 29.09.2016 r. (*ChPL Victoza 2016*).

Tabela 29. Opis komparatora – agonista GLP-1 (liraglutyd)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/09/529/001-005
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 kwietnia 2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29.09.2016 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny	
Kod ATC	A10BX07	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Victoza, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Jeden ml roztworu zawiera 6 mg liraglutylu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutylu w 3 ml roztworu. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Liraglutyd to analog GLP-1 wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy własnymi cząsteczkami, które spowalnia wchłanianie; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co powoduje długi okres półtrwania w osoczu. Działanie liraglutylu jest związane ze specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nadmierne wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia łaknienia i podaży kalorii. GLP-1 jest fizjologicznym regulatorem apetytu i spożycia pokarmu, ale dokładny</p>	

mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie obwodowe liraglutynu prowadzi do jego wychwytu w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie liraglutyn poprzez specyficzną aktywację receptora GLP-1 (GLP-1R), zwiększa kluczowe sygnały sytości i zmniejsza kluczowe sygnały głodu, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała.

Działanie farmakodynamiczne

Liraglutyn działa 24 godziny i poprawia kontrolę glikemii poprzez zmniejszenie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku u chorych na cukrzycę typu 2.

Wchłanianie

Wchłanianie liraglutynu po podaniu podskórnym jest powolne, stężenie maksymalne jest osiągnięte 8-12 godzin po podaniu. Oszacowane maksymalne stężenie liraglutynu wynosiło 9,4 nmol/l dla pojedynczej dawki 0,6 mg liraglutynu podanej podskórnym. Przy dawce 1,8 mg liraglutynu, średnie stężenie liraglutynu po osiągnięciu stanu równowagi (AUC_t/24) osiągnęło w przybliżeniu 34 nmol/l. Ekspozycja na liraglutyn rośnie proporcjonalnie do dawki. Wewnątrzosobniczy współczynnik wariacji dla AUC liraglutynu wynosił 11% po podaniu pojedynczej dawki. Całkowita biodostępność liraglutynu po podaniu podskórnym wynosi około 55%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 11-17 l. Średnia objętość dystrybucji po podaniu donaczyniowym liraglutynu wynosi 0,07 l/kg. Liraglutyn jest w znacznym stopniu wiązany przez białka osocza (>98%).

Metabolizm

W ciągu 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie [3 H]-liraglutynu zdrowym osobom, liraglutyn występował w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa mniej istotne metabolity ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ całkowitej radioaktywności osocza). Liraglutyn jest metabolizowany w podobny sposób jak duże białka i nie zidentyfikowano konkretnego organu stanowiącego główną drogę eliminacji.

Eliminacja

Po podaniu dawki [3 H]-liraglutynu nie wykryto w moczu lub kale liraglutynu w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część radioaktywnego związku została wydalona jako metabolity pochodne liraglutynu w moczu lub kale (odpowiednio 6% i 5%). Radioaktywny związek w moczu i kale został wydalony głównie w ciągu pierwszych 6-8 dni i odpowiada trzem mniej istotnym metabolitom. Średni klirens po podaniu podskórnym pojedynczej dawki liraglutynu wynosi w przybliżeniu 1,2 l/h z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 13 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku Z wyników badań farmakokinetycznych u zdrowych osób oraz analizy danych farmakokinetycznych zdrowych pacjentów (w wieku od 18 do 80 lat) wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Płeć Z analizy danych farmakokinetycznych pacjentów obu płci oraz wyników badań farmakokinetycznych u zdrowych osób wynika, że płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Pochodzenie etniczne Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych pacjentów, wśród których były osoby rasy białej, czarnej, Azjaci i Latynosi, wynika, że pochodzenie etniczne nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Otyłość Analiza farmakokinetyczna wskazuje, że indeks masy ciała (BMI) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Zaburzenia czynności wątroby Dokonano oceny farmakokinetyki liraglutynu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w badaniu z użyciem pojedynczej dawki. Ekspozycja na liraglutyn zmniejszyła się o 13-23% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. Ekspozycja była istotnie mniejsza (44%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 według skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek Ekspozycja na liraglutyn była mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek niż u osób z normalną czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutyn zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny, CrCl 50-80 ml/min), umiarkowaną (CrCl 30-50 ml/min) oraz ciężką (CrCl <30 ml/min) niewydolnością nerek i w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy. Podobnie, w 26 tygodniowym badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30-59 ml/min) zaobserwowano o 26% mniejszą ekspozycję na liraglutyn w porównaniu do oddzielnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami ich czynności.

Wskazania

Produkt leczniczy Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w:

- monoterapii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, w przypadku gdy stosowanie tylko diety i wysiłku fizycznego nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- terapii skojarzonej w skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie

Aby zwiększyć tolerancję w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutylu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie minimum jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dobbowe dawki większe niż 1,8 mg nie są zalecane. Produkt leczniczy Victoza może być dołączony do dotychczasowego leczenia metforminą lub metforminą skojarzoną z tiazolidynedionem. Dotychczasowe dawki metforminy i tiazolidynedionu mogą pozostać niezmiennymi. Produkt leczniczy Victoza może być dołączony do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub metforminą skojarzoną z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej w przypadku dołączenia produktu leczniczego Victoza do leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową. Samodzielne sprawdzanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Victoza. Jednak w przypadku rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Victoza w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową może okazać się konieczne samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny odpowiednio: 60-90 ml/min oraz 30-59 ml/min). Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Produkt leczniczy Victoza nie może być obecnie zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek.

Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Victoza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Victoza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Victoza nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. Produkt leczniczy Victoza podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnym w okolicę brzucha, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać produkt leczniczy Victoza w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Liraglutylu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Liraglutylu nie jest zamiennikiem insuliny. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I-II według NYHA (*New York Heart Association*) jest ograniczone, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutylu. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA, dlatego też nie zaleca się stosowania liraglutylu w tej grupie pacjentów. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparzą cukrzycową jest ograniczone. Stosowanie liraglutylu nie jest zalecane u tych pacjentów, gdyż wiąże się z wystąpieniem przejściowych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Victoza, po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki nie powinno się wznowiać leczenia produktem Victoza. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Choroba tarczycy

Działania niepożądane związane z tarczycą, w tym zwiększenie stężenia kalcytoniny we krwi, powiększenie tarczycy i nowotwór tarczycy zaobserwowano w badaniach klinicznych w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy i dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu.

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących liraglutynę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

Odwodnienie

U pacjentów leczonych liraglutyną zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni liraglutyną powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit i konieczności zapobiegania odwodnieniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania liraglutynu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Liraglutynu nie należy stosować w okresie ciąży, a zastępczo zaleca się stosowanie insuliny. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Victoza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy liraglutynę jest wydzielany do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutynu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. Badania niekliniczne wykazały zmniejszenie wzrostu u osesków szczurzych pod wpływem leczenia. Z powodu braku doświadczenia w stosowaniu, produktu leczniczego Victoza nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Oprócz nieznacznego zmniejszenia liczby zagnieżdżonych zarodków, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

W warunkach *in vitro* liraglutynę wykazał bardzo mały potencjał wejścia w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami aktywnymi związanymi z cytochromem P450 oraz wiązania z białkami osocza. Niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka wywołane działaniem liraglutynu może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Badania interakcji nie wykazały żadnego klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania i dlatego też nie ma konieczności dostosowywania dawki. U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutyną odnotowano przynajmniej jeden przypadek ostrej biegunki. Biegunka może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia produktem Victoza u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR – *International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutynę nie zmienia całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg. Wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się o 15 minut. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu.

Atorwastatyna

Liraglutynę nie zmienia całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki 40 mg atorwastatyny do klinicznie istotnego poziomu. W związku z tym, nie ma konieczności dostosowywania dawki atorwastatyny podczas podawania jej razem z liraglutyną. Po zastosowaniu liraglutynu wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Gryzeofulwina

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu pojedynczej dawki 500 mg gryzeofulwiny. Wartość C_{max} gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, podczas gdy średnia wartość t_{max} nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny i innych związków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Digoksyna

Podanie pojedynczej dawki 1 mg digoksyny jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC digoksyny o 16%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość t_{max} digoksyny zwiększyła się z 1 do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Lizynopryl

Podanie pojedynczej dawki 20 mg lizynoprylu jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC dla lizynoprylu o 15%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutylu średnia wartość t_{max} lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki lizynoprylu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Liraglutyd zmniejszył wartość C_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość t_{max} zwiększyła się o 1,5 godziny po zastosowaniu z liraglutydem w przypadku obu związków. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradiol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym działanie antykoncepcyjne podczas jednoczesnego ich stosowania z liraglutydem nie powinno ulec zmniejszeniu.

Insulina

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutydem i insuliną detemir po podawaniu pojedynczej dawki insuliny detemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutydem 1,8 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2 w stanie wyrównania.

Victoza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn zwłaszcza, jeśli produkt leczniczy Victoza stosuje się w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od zamrażalnika. Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Produkt leczniczy Victoza nie powinien być stosowany, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny. Produktu leczniczego Victoza nie należy stosować, jeśli był on zamrożony. Produkt leczniczy Victoza można podać stosując igły o długości do 8 mm i grubości od 32G. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z igłami jednorazowymi typu NovoFine lub NovoTwist. Opakowanie nie zawiera igieł. Pacjenta należy poinformować, aby usuwał igłę do wstrzykiwań zgodnie z lokalnymi wymaganiami po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Zapobiega to zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi produktu leczniczego. Zapewnia to precyzyjne dawkowanie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pięciu dużych długoterminowych badaniach klinicznych ponad 2500 pacjentów otrzymało leczenie produktem leczniczym Victoza – w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika (z metforminą lub bez niej) lub metforminą i rozyglitazonem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Na początku leczenia wymienione działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej. Reakcje te zwykle ustają w ciągu kilku dni lub tygodni kontynuowania leczenia. Ból głowy oraz zapalenie nosa i gardła również były częste. Ponadto, hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania liraglutylu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczeństwo

3.9. Status refundacyjny komparatorów empagliflozyny refundowanych w warunkach polskich

Tabela 30. Refundowane komparatory empagliflozyny dostępne w Polsce – leki dostępne w aptece na receptę (MZ 28/12/2016).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
<i>Acarbosum</i>	Adeksa, tabl., 50 mg, 30 szt.	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	5,19	7,55	7,15	Cukrzyca	30%	2,55
<i>Acarbosum</i>	Adeksa, tabl., 100 mg, 30 szt.	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,15	14,29	14,29	Cukrzyca	30%	4,29
<i>Acarbosum</i>	Glucobay 100, tabl., 100 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	13,28	17,57	14,29	Cukrzyca	30%	7,57
<i>Acarbosum</i>	Glucobay 50, tabl., 50 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,26	12,87	7,15	Cukrzyca	30%	7,87
<i>Acarbosum</i>	Glucobay 50, tabl., 50 mg, 90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	32,94	39,29	21,44	Cukrzyca	30%	24,28
<i>Gliclazidum</i>	Diabrezide, tabl., 80 mg, 40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	9,18	11,30	5,49	Cukrzyca	ryczałt	9,01

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Gliclazidum</i>	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,15	17,23	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,20
<i>Gliclazidum</i>	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,55	25,00	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
<i>Gliclazidum</i>	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,38	24,82	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,79
<i>Gliclazidum</i>	Diazidan, tabl., 80 mg, 60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,82	16,89	8,23	Cukrzyca	ryczałt	11,86
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,42	17,51	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,48
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 90 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,60	25,99	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,44
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,42	17,51	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	28,84	34,27	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,21
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 120 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	25,91	31,20	16,46	Cukrzyca	ryczałt	21,14
<i>Gliclazidum</i>	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	12,96	15,98	8,23	Cukrzyca	ryczałt	10,95
<i>Gliclazidum</i>	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 90 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	19,44	23,72	12,35	Cukrzyca	ryczałt	16,17
<i>Gliclazidum</i>	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	14,26	17,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,31
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 1, tabl., 1 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 2, tabl., 2 m, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,78	10,53	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,50

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 3, tabl., 3 m, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	12,96	16,92	12,35	Cukrzyca	ryczałt	9,37
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 4, tabl., 4 mg, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Avaron, tabl., 1 m, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	3,19	4,60	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,68
<i>Glimepiridum</i>	Avaron, tabl., 2 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
<i>Glimepiridum</i>	Avaron, tabl., 3 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	9,99	13,80	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,25
<i>Glimepiridum</i>	Avaron, tabl., 4 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	4,10	5,56	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,64
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	6,70	9,41	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,38
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	9,61	13,40	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,83	16,41	16,41	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
<i>Glimepiridum</i>	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
<i>Glimepiridum</i>	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,90
<i>Glimepiridum</i>	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
<i>Glimepiridum</i>	Glidiamid, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,64	9,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,31
<i>Glimepiridum</i>	Glidiamid, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,35	18,01	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,95
<i>Glimepiridum</i>	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
<i>Glimepiridum</i>	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,48	9,17	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	9,72	13,52	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,97
<i>Glimepiridum</i>	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	12,96	17,60	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
<i>Glimepiridum</i>	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	20,52	26,79	26,69	Cukrzyca	ryczałt	11,70
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	2,48	3,85	3,85	Cukrzyca	ryczałt	3,20
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	4,97	7,59	7,59	Cukrzyca	ryczałt	3,20
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,18	10,85	10,85	Cukrzyca	ryczałt	4,80
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	8,64	13,06	13,06	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	2,72	4,11	4,11	Cukrzyca	ryczałt	3,20
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg, 30 szt	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,44	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	8,10	11,82	11,82	Cukrzyca	ryczałt	4,80
<i>Glimepiridum</i>	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg, 30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,80	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Glitoprel, tabl., 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,12	4,53	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,61
<i>Glimepiridum</i>	Glitoprel, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,69	8,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,31
<i>Glimepiridum</i>	Glitoprel, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	8,61	12,35	12,35	Cukrzyca	ryczałt	4,80
<i>Glimepiridum</i>	Glitoprel, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,56	16,13	16,13	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Pemidal, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,60
<i>Glimepiridum</i>	Pemidal, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,37	14,20	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
<i>Glimepiridum</i>	Pemidal, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	Synglic, tabl., 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,02	4,43	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,51
<i>Glimepiridum</i>	Synglic, tabl., 2 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,70	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
<i>Glimepiridum</i>	Synglic, tabl., 3 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,80
<i>Glimepiridum</i>	Synglic, tabl., 6 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	17,82	23,95	23,95	Cukrzyca	ryczałt	9,60
<i>Glimepiridum</i>	Synglic, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,80	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,40
<i>Glipizidum</i>	Glipizide BP, tabl., 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,35	6,87	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,95
<i>Metforminum</i>	Avamina, tabl. powl., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,18	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,62
<i>Metforminum</i>	Avamina, tabl. powl., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	6,69	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,50
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,55	13,53	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,95
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,50	8,05	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,74
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,00	11,27	Cukrzyca	ryczałt	3,93
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	11,89	11,89	Cukrzyca	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,99	17,10	17,10	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,24	4,58	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,02
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,48	9,07	7,51	Cukrzyca	ryczałt	4,76
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 90 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,58	12,16	11,27	Cukrzyca	ryczałt	4,09
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,67	8,22	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,91
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,88	16,33	15,03	Cukrzyca	ryczałt	4,50
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 90 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,15	23,05	22,54	Cukrzyca	ryczałt	5,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	6,99	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,80
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,50	13,48	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,90
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 90 tabl	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,58	19,82	19,16	Cukrzyca	ryczałt	4,74
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg, 60 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,55	13,53	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,95
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,99	5,37	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,81
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,00	6,39	Cukrzyca	ryczałt	4,81

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,77	14,13	5,64	Cukrzyca	ryczałt	11,69
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,64	27,97	11,27	Cukrzyca	ryczałt	19,90
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,87	9,44	3,76	Cukrzyca	ryczałt	8,88
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,76	18,82	7,51	Cukrzyca	ryczałt	14,51
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg, 60 szt.	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	31,53	36,97	15,03	Cukrzyca	ryczałt	25,14
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,40	7,94	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,00	6,20	6,20	Cukrzyca	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,39	15,82	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,99
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 90 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,96	22,85	22,54	Cukrzyca	ryczałt	5,11
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	22,14	29,29	29,29	Cukrzyca	ryczałt	6,40
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,40	4,75	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,19
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg, 60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	7,55	6,39	Cukrzyca	ryczałt	4,36
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg, 60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,71	13,70	12,78	Cukrzyca	ryczałt	4,12
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,88	9,45	3,76	Cukrzyca	ryczałt	8,89
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,61	18,66	7,51	Cukrzyca	ryczałt	14,35
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,38	27,70	11,27	Cukrzyca	ryczałt	19,63
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg, 30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,05	3,33	3,33	Cukrzyca	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metforminum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg, 30 szt	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,02	5,18	5,18	Cukrzyca	ryczałt	3,20
<i>Metforminum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt.	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,05	6,53	6,53	Cukrzyca	ryczałt	3,20
<i>Metforminum</i>	Metformin Gale-na, tabl., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,13	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,57
<i>Metforminum</i>	Metformin Gale-na, tabl., 850 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	6,99	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,80
<i>Metforminum</i>	Metifor, tabl., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,13	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,57
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg, 90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,85	22,73	22,54	Cukrzyca	ryczałt	4,99
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg, 120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	22,46	29,62	29,62	Cukrzyca	ryczałt	6,40
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg, 90 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,00	11,27	Cukrzyca	ryczałt	3,93
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg, 0 mg 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,24	4,58	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,02
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,32	19,55	19,16	Cukrzyca	ryczałt	4,47

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,77	7,01	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 60 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	13,43	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,09	25,55	25,55	Cukrzyca	ryczałt	5,44

Tabela 31. Refundowane komparatory empagliflozyny dostępne w Polsce – leki refundowane na mocy art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (MZ 28/12/2016).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1)			
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990789276
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990789290

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
<i>Metforminum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461
<i>Metforminum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751
<i>Metforminum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768
<i>Metforminum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429
<i>Metforminum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436
<i>Metforminum</i>	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990789306
<i>Metforminum</i>	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598
<i>Metforminum</i>	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991252069
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198
<i>Metforminum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316
<i>Metforminum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253
<i>Metforminum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718
<i>Metforminum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
<i>Metforminum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112
<i>Metforminum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167
<i>Metforminum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174
<i>Metforminum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990705894
<i>Metforminum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990705474
<i>Metforminum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990705726
<i>Metforminum</i>	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018
<i>Metforminum</i>	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019
<i>Metforminum</i>	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991
<i>Metforminum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004
<i>Metforminum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236
<i>Metforminum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212
<i>Metforminum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229
<i>Metforminum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
<i>Metforminum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335
<i>Metforminum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311
<i>Metforminum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990457328
<i>Metforminum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	4013054024348

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[Redacted]	aktualizacja analizy problemu decyzyjnego

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (ADA 2017, Sieradzki 2016).....	12
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (Filipek 2009, Sieradzki 2016). ...	13
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (PTD 2016).....	14
Tabela 4. Zmiany skórne stanowiące przewlekłe powikłania cukrzycy (Sieradzki 2016).....	18
Tabela 5. Ryzyko względne zgonu w porównaniu z populacją ogólną (Angelantonio 2015).....	20
Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.....	23
Tabela 7. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.	24
Tabela 8. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.....	24
Tabela 9. Udział chorych z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą.....	25
Tabela 10. Udział chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2.	25
Tabela 11. Udział chorych z udarem i cukrzycą typu 2.....	26
Tabela 12. Udział chorych z chorobą zarostową tętnic obwodowych i cukrzycą typu 2.	27
Tabela 13. Koszty społeczne ponoszone w związku z cukrzycą w Polsce (Raport 2014).	29
Tabela 14. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (PTD 2016).	30
Tabela 15. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (PTD 2016).	38
Tabela 16. Rodzaje insuliny (Sieradzki 2016).	40
Tabela 17. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insulin dwufazowych) (Sieradzki 2016).....	41
Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.....	43
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna) (ChPL Jardiance 2017).	58
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny.	65
Tabela 21. Schemat PICOS.....	75
Tabela 22. Opis komparatora – metformina.....	91
Tabela 23. Opis komparatora – akarboza.....	97
Tabela 24. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – gliklazyd.....	102
Tabela 25. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glimepiryd.....	108
Tabela 26. Opis komparatora – pochodna sulfonilomocznika – glipizyd.....	115
Tabela 27. Opis komparatora – inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna).....	121
Tabela 28. Opis komparatora – inhibitor DPP-4 (sitagliptyna).....	128
Tabela 29. Opis komparatora – agonista GLP-1 (liraglutyd).....	134

Tabela 30. Refundowane komparatory empagliflozyny dostępne w Polsce – leki dostępne w aptece na receptę (MZ 28/12/2016). 139

Tabela 31. Refundowane komparatory empagliflozyny dostępne w Polsce – leki refundowane na mocy art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (MZ 28/12/2016). 155

3.12. Spis ilustracji

Schemat 1. Przebieg naturalny cukrzycy typu 2 (za Tobin 2012, zmieniono). 15

Schemat 2. Utracone lata życia w porównaniu z populacją ogólną (za Angelantonio 2015, zmieniono). 21

Schemat 3. Struktura wiekowa osób ubezpieczonych w ZUS, którym w 2012 r. wydano przynajmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej cukrzycą typu 2 (Gałązka-Sobotka 2014). 28

Schemat 4. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 (PTD 2016). 33