

**IV. melléklet**

**Tudományos következtetések**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **Tudományos következtetések**

Az önmagában vagy egyéb gyógyszerekkel kombinációban adott metformint tekintik első választásnak a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében, és széles körben alkalmazzák az Európai Unióban. Jelenleg a metformin alkalmazása veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs harmonizálva az EU-ban, mivel az a tagállam és a készítmény függvényében ellenjavallt a közepesen súlyos veseelégtelenség különböző stádiumaiban. Úgy vélik, hogy az Európai Unió érdekében áll, hogy újraértékeljék a metformin tartalmú készítményekre vonatkozó, jelenlegi javaslatok megfelelőségét a közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeket illetően, figyelembe véve a laktát acidózis kockázatára vonatkozóan rendelkezésre álló információkat. Ezek a betegek egy nagy csoportot képeznek, amely számára az Unióban a metformin előnyös hatásai esetleg nem elérhetők.

Ezért 2016. január 25-én Hollandia a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a metformin tartalmú készítmények előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg álláspontját arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

### **A tudományos értékelés átfogó összegzése**

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a T2DM kezelésében igazolták a metformin előnyeit a kardiovaszkuláris kockázat és a teljes mortalitás csökkenése tekintetében. Ezenfelül a metformin kezelés lassítja a vesefunkció további romlását és járulékos, szignifikáns mikro- és makrovaszkuláris előnyökkel bír ennél a betegcsoportnál.

A metformin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt, leggyakoribb mellékhatások a cukorbeteg alanyoknál az enyhe vagy mérsékelt gasztrointesztinális események, köztük hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom és csökkent étvágy. Eltekintve a laktát acidózistól, a metformin átfogó biztonságossági profilja közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében hasonló, mint a normál vesefunkcióval rendelkező betegeknél.

A laktát acidózis kockázata nagyon alacsony a klinikai gyakorlatban, és az esetek többségében csak a sürgősségi ellátás során figyelték meg. Továbbá, bár az ok-okozati kapcsolat nem zárható ki, inkább a metforminon kívüli tényezők a laktát acidózis legvalószínűbb okai.

Összességében a metformint csökkentett dózisban biztonságosan alkalmazták közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél anélkül, hogy szignifikáns metformin vagy laktát plazmaszint emelkedést okoztak volna. Ezenfelül az újabb klinikai iránymutatások a T2DM kezelésében a metformin alkalmazását javasolják közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Mivel világos kapcsolat áll fenn a vesefunkció és a metformin expozíció között, a benyújtott adatok alapján a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 3a stádium esetén 2000 mg/nap, 3b stádium esetén pedig 1000 mg/nap napi adagra vonatkozó javaslatra lehet következtetni.

Összefoglalva, a közepesen súlyos vesekárosodásban (GFR > 30 ml/min) szenvedő betegek esetében a laktát acidózis potenciálisan fokozott kockázatát kellőképpen minimalizálni lehet egy világos adagolási javaslattal, a GFR kiegészítő ellenőrzésével a kezelés előtt és alatt, valamint az alkalmazási előírás és a betegájékoztató frissített figyelmeztetései és óvintézkedései által. Továbbá a rutin kockázatminimalizálást kiterjesztik, hogy magában foglalja a laktát acidózis kumulatív áttekintését az időszaki gyógyszerbiztonsági jelentésekben, valamint egy célzott kérdőívet.

Az összes, a biztonságossággal és a hatásossággal kapcsolatosan rendelkezésre álló adat áttekintése alapján a metformin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolt, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket módosítsák a vesekárosodásban történő alkalmazást illetően.

A fentiek alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a metformin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

## A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a metformin tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által a közepesen súlyos vesekárosodásban (GFR 30-59 ml/min) szenvedő alanyoknál a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében a metformin tartalmú gyógyszerek biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban benyújtott adatok összességét, a laktát acidózis kockázatára összpontosítva.
- A CHMP úgy vélte, hogy a klinikai és epidemiológiai vizsgálatokból származó bizonyítékok a metformin tartalmú gyógyszerek előnyeire utalnak közepesen súlyos vesekárosodásban (GFR 30-59 ml/min) szenvedő betegeknél.
- A CHMP megvizsgálta az epidemiológiai vizsgálatokból származó bizonyítékokat, amelyek igazolták, hogy a laktát acidózis egy nagyon ritka állapot, amely leggyakrabban akut vese- és kardiorespiratórikus betegségekben vagy szepszisben szenvedő betegeknél jelentkezik. Az újabb tudományos adatok arra engednek következtetni, hogy a laktát acidózis fő okai a kardiogén vagy hipovolémiás sokk, a súlyos szívelégtelenség, a súlyos trauma és a szepszis; tehát a laktát acidózist nem elsődlegesen a metformin kezelés okozza.
- A CHMP úgy vélte, hogy az orvosi szakirodalomban megjelent közlemények alátámasztották, hogy a metformin csökkentett adagban biztonságosan alkalmazható közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezenfelül a publikált epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a jelenlegi klinikai iránymutatásokkal megegyezően a klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazzák a metformint közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a laktát acidózis vagy egyéb súlyos mellékhatások kockázatának jelentős emelkedése nélkül.
- A CHMP azon a véleményen volt, hogy a laktát acidózis kockázata minimalizálható a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében egy világos adagolási javaslattal, a GFR kiegészítő ellenőrzésével a kezelés előtt és alatt, valamint az alkalmazási előírás és a beteg tájékoztató frissített figyelmeztetései és óvintézkedései által. Ezenfelül a rutin farmakovigilanciái tevékenységeket kiterjesztik, és belefoglalnak egy kumulatív áttekintést és egy célzott utánkövetési kérdőívet a laktát acidózisos esetekkel kapcsolatosan, amelyeket a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben kell benyújtani.

## CHMP vélemény

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a metformin tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosításai mellett.

A CHMP ezért a metformin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.