

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Metformina, stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami, jest uważana za lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 i powszechnie stosowana w UE. Stosowanie metforminy u pacjentów z niewydolnością nerek nie jest obecnie ujednoczone w całej UE w odniesieniu do pacjentów w różnych stadiach zaawansowania umiarkowanej niewydolności nerek i zależy od państwa członkowskiego i produktu. Uważa się, że w interesie Unii leży przeprowadzenie ponownej oceny stosowności obecnych zaleceń dotyczących produktów zawierających metforminę w odniesieniu do jej stosowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, z uwzględnieniem dostępnych informacji na temat zagrożenia kwasicą mleczanową. Pacjenci ci stanowią bardzo dużą grupę osób, które obecnie mogą nie mieć dostępu do korzyści wynikających ze stosowania metforminy na obszarze Unii.

W dniu 25 stycznia 2016 r. Niderlandy wszczęły zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciły się do CHMP o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających metforminę oraz o wydanie opinii odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Korzyści związane ze stosowaniem metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek wykazano na podstawie danych dotyczących redukcji ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelności ogólnej. Ponadto leczenie z zastosowaniem metforminy spowalnia dalsze pogorszenie czynności nerek i dodatkowo wywiera w tej grupie pacjentów znacząco korzystny wpływ na funkcjonowanie mikronaczyń i dużych naczyń.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych obserwowanych w związku ze stosowaniem metforminy u osób chorych na cukrzycę należą łagodne lub średnio nasilone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle w jamie brzusznej i spadek apetytu. Poza kwasicą mleczanową, u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ogólny profil bezpieczeństwa metforminy jest podobny do profilu bezpieczeństwa leku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

W praktyce klinicznej zagrożenie kwasicą mleczanową jest bardzo rzadkie i w większości przypadków obserwuje się je tylko w nagłych wypadkach. Ponadto, mimo że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego, najprawdopodobniej przyczyną kwasicy mleczanowej są raczej inne czynniki niż metformina.

W ogólnym ujęciu metforminę w obniżonych dawkach bezpiecznie stosowano u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i nie powodowało to znaczącego podwyższenia stężeń metforminy lub mleczanu w surowicy krwi. Ponadto w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 zaleca się stosowanie metforminy w leczeniu umiarkowanej niewydolności nerek. Ponieważ istnieje wyraźna zależność między czynnościami nerek i narażeniem na metforminę, na podstawie uzyskanych danych można wywnioskować, że u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w stadium 3a i 3b zalecana dzienna dawka leku powinna wynosić odpowiednio 2000 mg/dzień i 1000 mg/dzień.

Podsumowując, u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej GFR powyżej 30 ml/min) ewentualne podwyższone zagrożenie kwasicą mleczanową można w wystarczającym stopniu zminimalizować przez wydanie wyraźnego zalecenia dotyczącego dawkowania, dodatkowe monitorowanie poziomu wskaźnika GFR przed leczeniem i w trakcie leczenia oraz aktualizację ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dołączonej do opakowania. Dodatkowo rutynowa minimalizacja zagrożenia zostanie rozszerzona i obejmie całościowy przegląd kwestii kwasicy mleczanowej w okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR) oraz ukierunkowany kwestionariusz.

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stwierdzono, że w przypadku produktów leczniczych zawierających metforminę stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny i zaleca się wprowadzenie w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu zmian dotyczących ich stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że w przypadku produktów leczniczych zawierających metforminę stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego, które opisano powyżej.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

a także mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających metforminę;
- CHMP dokonał przeglądu całości danych przedłożonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych zawierających metforminę w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik GFR 30-59 ml/min), ze szczególnym uwzględnieniem zagrożenia kwasicą mleczanową;
- CHMP uznał dowody uzyskane w badaniach klinicznych i epidemiologicznych, które wskazują na korzyści stosowania produktów leczniczych zawierających metforminę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik GFR 30-59 ml/min);
- CHMP wziął pod uwagę dowody uzyskane w badaniach epidemiologicznych, które wykazały, że kwasica mleczanowa występuje bardzo rzadko i najczęściej u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek, układu krążeniowo-oddechowego lub posocznica; z najnowszych danych naukowych wynika, że do głównych przyczyn kwasicy mleczanowej należy wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny, poważna niewydolność serca, poważny uraz i posocznica; tak więc główną przyczyną kwasicy mleczanowej nie jest leczenie z zastosowaniem metforminy;
- CHMP uznał, że publikacje w piśmiennictwie medycznym wykazały, iż metforminę w obniżonej dawce można bezpiecznie stosować u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek; dodatkowo, opublikowane badania epidemiologiczne wykazują, że metformina jest często stosowana w praktyce klinicznej u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, co znajduje odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych klinicznych, bez wyraźnego zwiększenia zagrożenia kwasicą mleczanową lub wystąpienia innych poważnych działań niepożądanych;
- CHMP stwierdził, że u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zagrożenie kwasicą mleczanową można zminimalizować przez wydanie wyraźnego zalecenia dotyczącego dawkowania, dodatkowe monitorowanie poziomu wskaźnika GFR przed leczeniem i w trakcie leczenia oraz aktualizację ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dołączonej do opakowania; ponadto rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zostaną rozszerzone i obejmą całościowy przegląd oraz ukierunkowany kwestionariusz uzupełniający dotyczący przypadków kwasicy mleczanowej, który będzie przedkładany w kolejnych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR).

Opinia CHMP

W rezultacie CHMP uznaje, że dla produktów zawierających metforminę stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających metforminę.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu