

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Metformin, ki se jemlje samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili, velja za prvo izbiro pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in se v EU pogosto uporablja. Trenutno uporaba metformina pri bolnikih z ledvično okvaro po EU ni usklajena, saj je kontraindiciranost pri bolnikih z različnimi stopnjami zmerne ledvične okvare odvisna od države članice in zdravila. V interesu EU je, da se primernost trenutnih priporočil za zdravila, ki vsebujejo metformin, v zvezi z uporabo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ponovno ovrednoti, pri čemer je treba upoštevati razpoložljive informacije o tveganju za laktacidozo. Ti bolniki tvorijo veliko populacijo iz celotne EU, ki trenutno morda nima dostopa do metformina in njegovih koristi.

Zato je Nizozemska 25. januarja 2016 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, ter izda mnenje o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Ugodni učinki metformina pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro so dokazani v smislu zmanjšanja kardiovaskularnega tveganja in smrtnosti iz vseh vzrokov. Poleg tega zdravljenje z metforminom upočasni nadaljnje slabšanje delovanja ledvic in tej populaciji bolnikov zagotavlja dodatne pomembne mikro- in makrovaskularne koristi.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v povezavi z uporabo metformina pri posameznikih s sladkorno boleznijo, so blagi do zmerni učinki na prebavila, vključno z drisko, slabostjo, bruhanjem, bolečinami v trebuhu in zmanjšanim tekom. Z izjemo laktacidoze je splošni varnostni profil metformina pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro podoben varnostnemu profilu pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Tveganje za laktacidozo je v klinični praksi zelo redko in so ga v večini primerov opazili le pri nujni medicinski oskrbi. Poleg tega so najverjetnejši vzrok laktacidoze drugi dejavniki in ne metformin, čeprav vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Na splošno se metformin v zmanjšanjem odmerku pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro uporablja varno, ne da bi povzročal bistveno zvišanje ravni metformina ali laktata v plazmi. Poleg tega najnovejše klinične smernice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo uporabo metformina pri zmerni ledvični okvari. Ker obstaja jasna povezava med delovanjem ledvic in izpostavljenostjo metforminu, se lahko iz predloženih podatkov izpelje priporočilo za dnevni odmerek 2000 mg/dan za bolnike z zmerno ledvično okvaro stopnje 3a in 1000 mg/dan za bolnike z zmerno ledvično okvaro stopnje 3b.

Iz tega sledi, da se morebitno povečano tveganje za laktacidozo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR nad 30 ml/min) lahko v zadostni meri zmanjša z jasnimi priporočili za odmerjanje, dodatnim spremljanjem ravni GFR pred in med zdravljenjem ter s posodobljenimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo. Poleg tega bo rutinsko zmanjševanje tveganja vključevalo tudi kumulativni pregled laktacidoze v poročilih PSUR in temu namenjen vprašalnik.

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti ostaja razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, še naprej ugodno, priporoča pa se, da se dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z uporabo pri ledvični okvari spremenijo.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metformin;
- odbor CHMP je pregledal vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo metformin, za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR 30–59 ml/min), pri tem pa se je osredotočil na tveganje za laktacidozo;
- odbor CHMP je menil, da obstajajo dokazi iz kliničnih in epidemioloških študij, ki kažejo na ugodne učinke uporabe zdravil, ki vsebujejo metformin, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR 30–59 ml/min);
- odbor CHMP je obravnaval dokaze iz epidemioloških študij, ki so pokazali, da je laktacidoza zelo redko stanje, ki se najpogosteje pojavlja pri bolnikih z akutno ledvično ali kardiorespiratorno boleznijo ali sepso. Najnovejši znanstveni podatki kažejo, da so glavni vzroki za laktacidozo kardiogeni ali hipovolemični šok, hudo srčno popuščanje, huda travma in sepsa, zato zdravljenje z metforminom ni primarni vzrok za laktacidozo;
- odbor CHMP je menil, da objave v medicinski literaturi kažejo, da se metformin v zmanjšanem odmerku pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko varno uporablja. Poleg tega objavljene epidemiološke študije kažejo, da se metformin pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro v klinični praksi pogosto uporablja, kar odražajo tudi sedanje klinične smernice, ne da bi se bistveno povečalo tveganje za laktacidozo ali druge resne neželene učinke;
- odbor CHMP je menil, da se tveganje za laktacidozo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko zmanjša z jasnimi priporočili za odmerjanje, dodatnim spremljanjem ravni GFR pred in med zdravljenjem ter s posodobljenimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo. Poleg tega bodo redne farmakovigilančne dejavnosti zajemale tudi kumulativni pregled in namenski vprašalnik o nadaljnjem spremljanju primerov laktacidoze, ki bosta predložena v naslednjih poročilih PSUR.

Mnenje CHMP

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metformin.