



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 Δεκεμβρίου 2016
EMA/868987/2016

Η χρήση μετφορμίνης για τη θεραπεία του διαβήτη επεκτείνεται πλέον σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία

Οι συστάσεις για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία επικαιροποιούνται στις πληροφορίες προϊόντος

Στις 13 Οκτωβρίου 2016, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα που περιέχουν μετφορμίνη μπορούν πλέον να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία (GFR[(ρυθμός σπειραματικής διήθησης] = 30–59 ml/min) για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι πληροφορίες προϊόντος των εν λόγω φαρμάκων θα επικαιροποιηθούν για την αναθεώρηση της τρέχουσας αντένδειξης και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τις δόσεις, την παρακολούθηση και τις προφυλάξεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι συστάσεις ήταν το αποτέλεσμα της διαδικασίας επανεξέτασης που διενεργήθηκε από τον EMA για τα φάρμακα που περιέχουν μετφορμίνη, κατόπιν των ανησυχιών που εκφράστηκαν ότι τα υφιστάμενα επιστημονικά στοιχεία δεν δικαιολογούν την αντένδειξη σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία. Επίσης, οι τρέχουσες πληροφορίες προϊόντος διαφέρουν μεταξύ των χωρών και των προϊόντων στην ΕΕ και δεν είναι πλέον σύμφωνες με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η μετφορμίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο μιας σπάνιας αλλά σοβαρής επιπλοκής που ονομάζεται γαλακτική οξέωση και εμφανίζεται όταν το φυσιολογικά παραγόμενο γαλακτικό οξύ συσσωρεύεται στο αίμα ταχύτερα απ' ό,τι μπορεί να απομακρυνθεί. Επί του παρόντος, στις πληροφορίες προϊόντος αναφέρεται ότι η μετφορμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία, επειδή οι εν λόγω ασθενείς θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης, διότι οι νεφροί δεν απομακρύνουν επαρκώς τη μετφορμίνη.

Ωστόσο, μετά την εξέταση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, των κλινικών δεδομένων, των επιδημιολογικών μελετών και των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών από ιατρικούς φορείς, ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο μεγάλος πληθυσμός των ασθενών με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να επωφεληθεί από τη χρήση μετφορμίνης. Οι σαφείς δοσολογικές συστάσεις και η παρακολούθηση πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση οποιουδήποτε πιθανού αυξημένου κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς. Η αντένδειξη για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα διατηρηθεί (τιμή GFR μικρότερη από 30 ml/min).

Θα ζητηθεί από τις εταιρείες οι οποίες διαθέτουν στην αγορά φάρμακα που περιέχουν μετφορμίνη να παρακολουθούν στενά και να αναλύουν τα μελλοντικά περιστατικά γαλακτικής οξέωσης καθώς και να τα



αναφέρουν κατά τη διάρκεια των επικείμενων περιοδικών επανεξετάσεων της ασφάλειας προκειμένου να παρακολουθούνται όλες οι αλλαγές στη συχνότητα της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πληροφορίες προϊόντος για τα φάρμακα που περιέχουν μετφορμίνη θα επικαιροποιηθούν για να αντανακλούν τις νέες συστάσεις και για να διασφαλιστεί ότι παρέχονται οι ίδιες συμβουλές σε όλους τους ασθενείς στην ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, μαζί με διαίτα και άσκηση, για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.
- Μέχρι σήμερα, τα φάρμακα με μετφορμίνη δεν ήταν ενδεδειγμένα για ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία. Η εν λόγω σύσταση έχει πλέον αλλάξει προκειμένου να επιτρέπεται η χρήση τους σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία (GFR=30–59 ml/min). Η δόση της μετφορμίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να εξακολουθούν να μην χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία (τιμή GFR μικρότερη από 30 ml/min).
- Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας των φαρμάκων με μετφορμίνη που προκαλείται από τη συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο αίμα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με μόνο μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία ο τυχόν κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω της παρακολούθησης και του προσεκτικού ελέγχου της δόσης, επιτρέποντας σε αυτούς τους ασθενείς να επωφεληθούν από τα εν λόγω φάρμακα.
- Η αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Εάν παρουσιάσετε σοβαρό έμετο, διάρροια ή πυρετό, εκτεθείτε σε θερμότητα ή πίνετε λιγότερα υγρά απ' ό,τι συνήθως, ενδέχεται να αφυδατωθείτε. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε τη λήψη μετφορμίνης για σύντομο χρονικό διάστημα και μιλήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση ή ανησυχία σχετικά με την αντιδιαβητική θεραπεία σας ή το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας σας, μιλήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Από την επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν μετφορμίνη προέκυψε το συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά μπορούν πλέον να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία (GFR=30–59 ml/min). Η χρήση σε ασθενείς με GFR<30 ml/min εξακολουθεί να αντενδείκνυται. Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως.
- Η χορήγηση μειωμένων δόσεων θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις που παρέχονται στις επικαιροποιημένες πληροφορίες προϊόντος. Επίσης, στις πληροφορίες προϊόντος περιγράφονται λεπτομερώς οι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση, οι οποίοι θα πρέπει να ανασκοπούνται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Στην Ευρώπη διατίθενται αρκετά προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχουν μετφορμίνη (βλ. παρακάτω). Εάν τα εν λόγω προϊόντα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι περιορισμοί και η αποτελεσματικότητα όσον αφορά την άλλη

δραστική ουσία στον συνδυασμό, η δυνατότητα προσαρμογής της δόσης και η εναλλακτική λύση της χρήσης μεμονωμένων δισκίων.

- Ορισμένα προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης εξακολουθούν να μην συνιστώνται σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία, επειδή η άλλη δραστική ουσία στον συνδυασμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους εν λόγω ασθενείς. Για παράδειγμα ο συνδυασμός δαπαγλιφλοζίνης/μετφορμίνης (Ebgmect, Xigduo) δεν συνιστάται σε ασθενείς με GFR<60 ml/min, οι συνδυασμοί καναγλιφλοζίνης/μετφορμίνης (Vokanamet) και εμπαγλιφλοζίνης/μετφορμίνης (Synjardy) δεν συνιστώνται σε ασθενείς με GFR<45 ml/min και δεν θα πρέπει να αρχίζει η χορήγησή τους σε ασθενείς με GFR<60 ml/min.
- Αυτές οι πιο πρόσφατες συστάσεις θα έχουν ως αποτέλεσμα την εναρμόνιση σε ολόκληρη την ΕΕ των πληροφοριών προϊόντος που αφορούν τη χρήση της μετφορμίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και τις προφυλάξεις για τη γαλακτική οξέωση.

Βιβλιογραφικές πηγές

Στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης, εξετάστηκαν δεδομένα από έναν μεγάλο αριθμό μελετών, συμπεριλαμβανομένων:

Ekström, N. et al., 'Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register', *BMJ Open*, 2012, 2:e001076.

Eppenga, W.L. et al., 'Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study', *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), p. 2218.

Inzucchi, S.E. et al., 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review', *JAMA*, 2014, Vol. 312, p. 2668.

Richy, F.F. et al., 'Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study', *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), p. 2291.

Roussel, R. et al., 'Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis', *Arch Intern Med*, 2010, Vol. 170, p. 1892.

Salpeter, S.R. et al., 'Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus', *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD00296.

Solini, A. et al., 'Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study', *J Am Geriatr Soc*, 2013, Vol. 61, p. 1253.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η μετφορμίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται μαζί με δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα. Τα φάρμακα που περιέχουν μόνο μετφορμίνη έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο στην ΕΕ από τη δεκαετία του '60 και κυκλοφορούν στην

αγορά με την ονομασία Glucophage και άλλες εμπορικές ονομασίες. Τα ακόλουθα φάρμακα που περιέχουν συνδυασμούς μετφορμίνης με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα στο ίδιο δισκίο έχουν λάβει έγκριση μέσω της κεντρικής διαδικασίας του EMA: πιογλιταζόνη/μετφορμίνη (Competact, Glubrava), δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη (Ebymect, Xigduo), σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), λιναγλιπτίνη/μετφορμίνη (Jentaducto), σαξαγλιπτίνη/μετφορμίνη (Komboglyze), αλογλιπτίνη/μετφορμίνη (Vipdomet), καναγλιφλοζίνη/μετφορμίνη (Vokanamet), βιλδαγλιπτίνη/μετφορμίνη (Eucreas, Icandra, Zomarist) και εμπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη (Synjardy). Επιπλέον, ο συνδυασμός γλιβενκλαμίδης/μετφορμίνης (Glucovance) έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας, βλ. [εδώ](#).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης των φαρμάκων που περιέχουν μετφορμίνη κινήθηκε στις 28 Ιανουαρίου 2016 κατόπιν αιτήματος των Κάτω Χωρών, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK.

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε στις 12/12/2016 οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Για επικοινωνία με την εκπρόσωπο Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu