

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

### ***Vedecké závery***

Metformín, samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi, sa považuje za liek prvej voľby pri liečbe ochorenia diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a v EÚ sa bežne používa. Použitie metformínu u pacientov so zlyhávaním obličiek nie je v súčasnosti v celej EÚ harmonizované a u pacientov so stredne závažným zlyhávaním obličiek rôzneho stupňa je kontraindikované v závislosti od členského štátu a lieku. Usudzuje sa, že v záujme Únie je prehodnotiť primeranosť súčasných odporúčaní pre lieky obsahujúce metformín, pokiaľ ide o použitie u pacientov so stredne závažným zlyhávaním obličiek a s ohľadom na dostupné informácie o riziku laktátovej acidózy. Títo pacienti predstavujú veľkú populáciu, ktorá v súčasnosti nemusí mať prístup k metformínu v celej Únii.

Holandsko preto 25. januára 2016 začalo postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metformín a aby vydal stanovisko, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### ***Celkový súhrn vedeckého hodnotenia***

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa preukázali prínosy metformínu pri liečbe T2DM, pokiaľ ide o zníženie kardiovaskulárneho rizika a mortality z akejkoľvek príčiny. Liečba metformínom okrem toho spomaľuje ďalšie zhoršovanie funkcie obličiek a poskytuje ďalšie významné mikrovaskulárne a makrovaskulárne prínosy u tejto populácie pacientov.

Najčastejšie vedľajšie účinky pozorované v súvislosti s používaním metformínu u pacientov s cukrovkou sú mierne až stredne závažné gastrointestinálne udalosti vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, abdominálnej bolesti a zníženej chuti do jedla. Celkový bezpečnostný profil metformínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je odhliadnuc od laktátovej acidózy podobný ako bezpečnostný profil u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Riziko laktátovej acidózy je v klinickej praxi veľmi zriedkavé a vo väčšine prípadov sa pozorovalo iba v pohotovostnej starostlivosti. Okrem toho, aj keď sa príčinný vzťah nemôže vylúčiť, príčinou laktátovej acidózy sú pravdepodobne iné faktory ako metformín.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa metformín používa celkovo bezpečne v znížených dávkach bez spôsobenia výrazného zvýšenia hladiny metformínu alebo laktátu v plazme. Podľa najnovších klinických usmernení pre liečbu T2DM sa okrem toho odporúča použitie metformínu pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek. Keďže medzi funkciou obličiek a vystavením metformínu je jasný vzťah, na základe predložených údajov sa môže vyvodiť odporúčanie na dennú dávku 2 000 mg/deň u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek so stupňom 3a a 1 000 mg/deň u pacientov so stupňom 3b.

Možné zvýšené riziko laktátovej acidózy by sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR viac než 30 ml/min) teda mohlo dostatočne minimalizovať pomocou jasného odporúčania týkajúceho sa dávkovania, ďalšieho monitorovania hladiny GFR pred liečbou a počas liečby a pomocou aktualizovaných upozornení a opatrení na používanie v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov. Bežné minimalizovanie rizika sa okrem toho rozšíri tak, aby zahŕňalo kumulatívny prehľad laktátovej acidózy v správach PSUR a cielený dotazník.

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti ostáva pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metformín priaznivý a odporúča sa zmeniť povolenia na uvedenie na trh, pokiaľ ide o použitie pri poruche funkcie obličiek.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metformín je priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

## Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

keďže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metformín,
- výbor CHMP preskúmal všetky údaje o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich metformín na liečbu ochorenia diabetes mellitus 2. typu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 30 – 59 ml/min), ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, pričom sa zameril na riziko laktátovej acidózy,
- výbor CHMP usúdil, že k dispozícii sú dôkazy z klinických a epidemiologických štúdií, z ktorých vyplývajú prínosy používania liekov obsahujúcich metformín u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 30 – 59 ml/min),
- výbor CHMP vzal na vedomie dôkazy z epidemiologických štúdií, z ktorých vyplýva, že laktátová acidóza je veľmi zriedkavý stav, ktorý sa vyskytuje najčastejšie u pacientov s akútnym renálnym alebo kardiorespiračným ochorením či sepsou. Na základe najnovších vedeckých dôkazov sa dospelo k záveru, že k hlavným príčinám laktátovej acidózy patrí kardiogénny alebo hypovolemický šok, závažné zlyhávanie srdca, závažná trauma a sepsa; preto laktátová acidóza nie je primárne spôsobená liečbou metformínom,
- výbor CHMP usúdil, že z publikácií v lekárskej literatúre vyplýva, že metformín v zníženej dávke sa môže bezpečne používať u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Z uverejnených epidemiologických štúdií tiež vyplýva, že metformín sa často používa v klinickej praxi u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, čo sa odzrkadľuje v súčasných klinických usmerneniach, bez výrazného zvýšenia rizika laktátovej acidózy alebo iných závažných vedľajších účinkov,
- výbor CHMP dospel k názoru, že riziko laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže minimalizovať pomocou jasných odporúčaní týkajúcich sa dávkovania, ďalšieho monitorovania hladiny GFR pred liečbou a počas liečby a pomocou aktualizovaných upozornení a opatrení na používanie v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) a v písomnej informácii pre používateľov (PL). Bežné farmakovigilančné činnosti sa okrem toho rozšíria tak, aby zahŕňali kumulatívny prehľad a cieleň dotazník týkajúci sa sledovania prípadov laktátovej acidózy, ktoré budú predložené v ďalších správach PSUR.

## Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP teda usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metformín ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie liekov obsahujúcich metformín na trh.