



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12. prosinec 2016
EMA/868987/2016

Použití metforminu k léčbě diabetu je nyní rozšířeno na pacienty se středně závažnou sníženou funkcí ledvin

Doporučení pro pacienty s poruchou funkce ledvin aktualizované v informacích o přípravku

Dne 13. října 2016 dospěla Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) k závěru, že léčivé přípravky obsahující metformin lze nyní používat k léčbě diabetu 2. typu u pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin (GFR [rychlost glomerulární filtrace] = 30–59 ml/min). Informace o přípravku budou pro tyto léčivé přípravky aktualizovány tak, aby obsahovaly revidované kontraindikace a informace ohledně dávek, sledování a upozornění u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

Tato doporučení vyplynula z přezkoumání přípravků obsahujících metformin, které provedla agentura EMA na základě obav, že současné vědecké důkazy nejsou důvodem ke kontraindikaci u pacientů se středně závažným poklesem funkce ledvin. Současné informace o přípravku se rovněž mezi jednotlivými zeměmi a přípravky v EU liší a nejsou již v souladu s klinickými doporučeními.

Metformin může zvýšit riziko vzácné, nicméně závažné komplikace zvané laktátová acidóza, ke které dochází, pokud se přirozeně tvořená kyselina mléčná hromadí v krvi rychleji, než je odbourávána. V současné době informace o přípravku uvádí, že metformin se nesmí používat u pacientů se sníženou funkcí ledvin, protože tito pacienti mohou mít vyšší riziko rozvoje laktátové acidózy vzhledem k tomu, že jejich ledviny neodstraňují metformin dostatečně účinně.

Nicméně po vyhodnocení vědecké literatury, klinických údajů, epidemiologických studií a klinických doporučení od zdravotnických orgánů dospěla agentura EMA k závěru, že používání metforminu může být u velké populace pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin prospěšné. Cílem jasných doporučení ohledně dávkování a sledování před léčbou a během ní je minimalizovat případné zvýšené riziko u těchto pacientů. Kontraindikace u pacientů se závažnou sníženou funkcí ledvin bude i nadále zachována (GFR nižší než 30 ml/min).

Společnosti, které přípravky obsahující metformin dodávají na trh, budou požádány, aby pečlivě sledovaly a analyzovaly budoucí případy laktátové acidózy a hlásily tyto případy v rámci nadcházejících pravidelných hodnocení bezpečnosti, aby bylo možné reagovat na případné změny v četnosti výskytu tohoto nežádoucího účinku. Informace o přípravku pro přípravky obsahující metformin budou s ohledem na nová doporučení aktualizovány tak, aby bylo zajištěno, že všichni pacienti v EU obdrží stejné doporučení.



Informace pro pacienty

- Metformin se používá samostatně nebo s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu 2. typu, a to v kombinaci s dietou a cvičením.
- Dosud se léčivé přípravky obsahující metformin nedoporučovaly u pacientů se středně závažnou až závažnou sníženou funkcí ledvin. Toto doporučení se nyní změnilo a tyto přípravky se mohou používat u pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin (GFR = 30–59 ml/min). Dávka metforminu by měla být upravena v závislosti na funkci ledvin pacienta. Tyto léčivé přípravky by se nadále neměly používat u pacientů se závažnou sníženou funkcí ledvin (GFR nižší než 30 ml/min).
- Pacienti se sníženou funkcí ledvin mohou být vystaveni vyššímu riziku laktátové acidózy, což je sice vzácný, nicméně závažný nežádoucí účinek přípravků obsahujících metformin, který je způsoben nahromaděním kyseliny mléčné v krvi. U pacientů s pouze středně závažnou sníženou funkcí ledvin však lze veškeré riziko minimalizovat pečlivou kontrolou dávkování a sledováním, což těmto pacientům umožňuje využívat přínosy, které tyto přípravky poskytují.
- Riziko rozvoje laktátové acidózy zvyšuje dehydratace (výrazná ztráta tělesných tekutin). Pokud se u Vás vyskytne závažné zvracení, průjem nebo horečka, pokud jste vystaveni horku nebo pijete méně tekutin než obvykle, může u Vás dojít k dehydrataci. V těchto případech metformin na krátkou dobu vysadte a o dalším postupu se poraďte se svým lékařem.
- Pokud máte jakoukoliv otázku nebo obavu týkající se Vaší léčby diabetu nebo úrovně funkce Vašich ledvin, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Na základě přezkoumání léčivých přípravků obsahujících metformin se dospělo k závěru, že nyní lze tyto přípravky používat u pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin (GFR = 30–59 ml/min). Použití těchto přípravků u pacientů s GFR < 30 ml/min je stále kontraindikováno. GFR je nutné posoudit před zahájením léčby a poté minimálně jednou ročně.
- Snížení dávky je třeba zvážit u pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin, a to podle doporučeného dávkování uvedeného v aktualizované informaci o přípravku. Informace o přípravku rovněž obsahuje podrobné údaje o rizikových faktorech laktátové acidózy, které je nutné vyhodnotit před léčbou a během ní.
- V Evropě je k dispozici několik přípravků s fixní kombinací dávek obsahujících metformin (viz níže). Jestliže se tyto přípravky používají u pacientů se sníženou funkcí ledvin, je třeba zohlednit omezení a účinnost týkajících se druhé účinné látky v kombinaci, proveditelnost úpravy dávky a možnosti používání samostatných tablet.
- Některé přípravky s fixní kombinací dávek se nadále nedoporučují u pacientů se středně závažnou sníženou funkcí ledvin, protože druhá léčivá látka v kombinaci by se u těchto pacientů neměla používat. Například dapagliflozin/metformin (přípravky Ebymect, Xigduo) se nedoporučuje u pacientů s GFR < 60 ml/min; kanagliflozin/metformin (přípravek Vokanamet) a empagliflozin/metformin (přípravek Synjardy) se nedoporučují u pacientů s GFR < 45 ml/min a jejich podávání by se nemělo zahajovat u pacientů s GFR < 60 ml/min.
- Tato nejnovější doporučení povedou k harmonizaci informace o přípravku ohledně používání metforminu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a upozornění týkajících se laktátové acidózy v celé EU.

Odkazy

Přezkoumání se zabývalo údaji z velkého množství studií, včetně těchto:

Ekström, N. a kol., „Účinnost a bezpečnost metforminu u 51 675 pacientů diabetem 2. typu a různou úrovní renální funkce: kohortová studie Švédského národního registru diabetu“, *BMJ Open*, 2012, 2:e001076.

Eppenga, W. L. a kol., „Riziko laktátové acidózy nebo zvýšených koncentrací laktátu u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívající metformin: populační kohortová studie“, *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), s. 2 218.

Inzucchi, S. E. a kol., „Metformin u pacientů s diabetem 2. typu a onemocněním ledvin: systematický přehled“, *JAMA*, 2014, Vol. 312, s. 2 668.

Richy, F. F. a kol., „Incidence laktátové acidózy z pacientů s diabetem 2. typu s poruchou funkce ledvin nebo bez poruchy funkce ledvin, kteří byli léčeni metforminem: retrospektivní kohortová studie“, *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), s. 2 291.

Roussel, R. a kol., „Použití metforminu a mortalita u pacientů s diabetem a aterotrombózou“, *Arch Intern Med*, 2010, Vol. 170, s. 1 892.

Salpeter, S. R. a kol., „Riziko fatální a nefatální laktátové acidózy v souvislosti s používáním metforminu u diabetu mellitu 2. typu“, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD00296.

Solini, A. a kol., „Věk, porucha funkce ledvin, kardiovaskulární onemocnění a antihyperglykemická léčba u diabetu mellitu 2. typu: výsledky italské multicentrické studie poruchy funkce ledvin a kardiovaskulárních příhod“, *J Am Geriatr Soc*, 2013, Vol. 61, s. 1 253.

Další informace o léčivém přípravku

Metformin je léčivý přípravek, který se používá samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu 2. typu. Metformin se používá spolu s dietou a cvičením ke zlepšení kontroly hladin glukózy (cukru) v krvi. Léčivé přípravky obsahující samotný metformin jsou v EU registrovány na základě vnitrostátních postupů od roku 1960 a na trhu jsou k dispozici pod názvem Glucophage a dalšími obchodními názvy. Prostřednictvím agentury EMA byly centrálně registrovány následující přípravky, které v jedné tabletě obsahují kombinace metforminu s ostatními léky na diabetes: pioglitazon/metformin (přípravky Competact, Glubrava), dapagliflozin/metformin (přípravky Ebymect, Xigduo), sitagliptin/metformin (přípravky Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptin/metformin (přípravek Jentadueto), saxagliptin/metformin (přípravek Komboglyze), alogliptin/metformin (přípravek Vipdomet), kanagliflozin/metformin (přípravek Vokanamet), vildagliptin/metformin (přípravky Eucreas, Icandra, Zomarist) a empagliflozin/metformin (přípravek Synjardy). Kromě toho byla vnitrostátním postupem registrována kombinace glibenklamid/metformin (přípravek Glucovance). Další informace o centrálně registrovaných léčivých přípravcích jsou k dispozici [zde](#).

Další informace o průběhu přezkoumání

Přezkoumání léčivých přípravků obsahujících metformin bylo zahájeno dne 28. ledna 2016 na žádost Nizozemska podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Přezkum provedl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který se zabývá otázkami týkajícími se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 12. prosince 2016 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.

Kontakt na naši tiskovou mluvčí

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu