

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

Metformin, samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je považován za léčbu první volby u diabetu mellitu 2. typu a v Evropské unii je široce používán. V současné době není používání metforminu u pacientů se selháním ledvin v rámci EU sjednoceno. V závislosti na členském státě a přípravku je metformin kontraindikován u pacientů s různým stádiem středně závažného selhání ledvin. Má se za to, že v zájmu Evropské unie je přehodnotit přiměřenost současných doporučení pro léčivé přípravky obsahující metformin s ohledem na použití u pacientů se středně závažným selháním ledvin a s přihlédnutím k dostupným informacím o riziku laktátové acidózy. Tito pacienti tvoří rozsáhlou populaci, která v současné době nemusí mít přístup k přínosům metforminu v rámci Unie.

Proto dne 25. ledna 2016 Nizozemsko zahájilo postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor CHMP o hodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metformin a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

V léčbě diabetu mellitu 2. typu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin byly prokázány přínosy metforminu spočívající ve snížení kardiovaskulárního rizika a mortality z jakýchkoliv příčin. Léčba metforminem navíc zpomaluje další zhoršení funkce ledvin a u této populace pacientů má další významné mikro- a makrovaskulární přínosy.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s použitím metforminu u diabetiků patří mírné až středně závažné gastrointestinální potíže včetně průjmů, nevolnosti, zvracení, bolesti břicha a snížené chuti k jídlu. Kromě laktátové acidózy je celkový bezpečnostní profil metforminu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin podobný jako bezpečnostní profil u pacientů s normální funkcí ledvin.

Riziko laktátové acidózy je v klinické praxi velmi vzácné a ve většině případů je zaznamenáno pouze v podmínkách neodkladné péče. Navíc přestože nelze vyloučit příčinnou souvislost, s největší pravděpodobností jsou příčinou laktátové acidózy jiné faktory než metformin.

Celkově se metformin ve snížených dávkách bezpečně používá u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin, aniž by docházelo k významnému zvýšení hladin metforminu nebo plazmatického laktátu. Navíc používání metforminu u středně závažné poruchy funkce ledvin doporučují nedávno vydané klinické pokyny pro léčbu diabetu mellitu 2. typu. Vzhledem k existenci jasné souvislosti mezi funkcí ledvin a expozicí metforminu lze na základě předložených údajů dospět k doporučené denní dávce 2 000 mg/den a 1 000 mg/den u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin stádia 3a, resp. 3b.

Závěrem lze říci, že případné zvýšené riziko laktátové acidózy by bylo možné dostatečně snížit u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR vyšší než 30 ml/min) jasným doporučením dávkování, dalším sledováním hladin GFR před léčbou a během léčby a aktualizacemi upozornění a opatření v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. Kromě toho bude běžná minimalizace rizik rozšířena o souhrnný přehled týkající se laktátové acidózy na základě pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) a cíleného dotazníku.

Na základě vyhodnocení všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metformin zůstává i nadále příznivý a doporučuje se pozměnit rozhodnutí o registraci s ohledem na používání těchto přípravků u poruchy funkce ledvin.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro léčivé přípravky obsahující metformin příznivý za předpokladu provedení výše uvedených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k těmto důvodům:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících metformin.
- Výbor CHMP přezkoumal souhrn údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících metformin v léčbě diabetu mellitu 2. typu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30–59 ml/min) se zaměřením na riziko laktátové acidózy.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že existují důkazy z klinických a epidemiologických studií, ze kterých vyplývají přínosy používání léčivých přípravků obsahujících metformin u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30–59 ml/min).
- Výbor CHMP posoudil důkazy z epidemiologických studií, které ukázaly, že laktátová acidóza je velmi vzácné onemocnění, které se vyskytuje nejčastěji u pacientů s akutní poruchou funkce ledvin nebo kardiopulmonálním onemocněním nebo sepsí. Nedávné vědecké údaje dospěly k závěru, že hlavními příčinami laktátové acidózy jsou kardiogenní nebo hypovolemický šok, závažné srdeční selhání, závažné trauma a sepse, tudíž laktátová acidóza není primárně vyvolána léčbou metforminem.
- Výbor CHMP usoudil, že publikace v lékařské literatuře prokázaly, že u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin může být metformin bezpečně používán ve snížené dávce. Kromě toho publikované epidemiologické studie ukazují, že metformin je v klinické praxi podle současných klinických pokynů často používán u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin bez výrazného zvýšení rizika laktátové acidózy nebo jiných závažných nežádoucích účinků.
- Výbor CHMP byl toho názoru, že riziko laktátové acidózy lze u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin minimalizovat prostřednictvím jasného doporučení ohledně dávkování, dalšího sledování hladin GFR před a během léčby a aktualizace upozornění a opatření v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace. Kromě toho bude běžná farmakovigilanční činnost rozšířena o souhrnný přehled a cílený dotazník sledování případů laktátové acidózy, které mají být předloženy v následujících zprávách o bezpečnosti.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující metformin za příznivý za předpokladu, že v informacích o přípravku budou provedeny příslušné změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující metformin.