

**Приложение IV**  
**Научни заключения**

### **Научни заключения**

Метформин, приложен самостоятелно или в комбинация с други лекарства, се счита за средство на първи избор при лечението на захарен диабет 2 тип (ЗД2Т) и се използва широко в ЕС. За сега употребата на метформин при пациенти с бъбречна недостатъчност не е хармонизирана на територията на ЕС, като той е противопоказан при пациенти в различни стадии на умерена бъбречна недостатъчност в зависимост от държавата членка и продукта. Приема се, че е в интерес на Съюза да се направи преоценка на адекватността на сегашните препоръки за продуктите, съдържащи метформин, по отношение на употребата им при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, като се вземе пред вид достъпната информация относно рисковете от лактатна ацидоза. Тези пациенти представляват многобройна популация, която за сега може да няма достъп до ползите от метформин на цялата територия на Съюза.

На 25 януари 2016 г. Холандия респективно образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени влиянието на гореописаните притеснения върху съотношението полза — риск на лекарствените продукти, съдържащи метформин, и да издаде становище относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

### **Цялостно обобщение на научната оценка**

Ползите от метформин при лечение на ЗД2Т при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция са демонстрирани по отношение на намаляването на сърдечносъдовия риск и смъртността по всички причини. Освен това, лечението с метформин забавя по-нататъшното влошаване на бъбречната функция и осигурява допълнителни значими микро- и макросъдови ползи при тази популация от пациенти.

Най-честите нежелани ефекти, наблюдавани във връзка с употребата на метформин при хора с диабет, са леки до умерени стомашно-чревни събития, включващи диария, гадене, повръщане, коремни болки и намален апетит. Като се изключи лактатната (млечнокиселата) ацидоза, цялостният профил на безопасност на метформин при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция е подобен на профила на безопасност при пациенти с нормална бъбречна функция.

Рискът от лактатна ацидоза е много рядък в клиничната практика и в большинството от случаите са наблюдава само при спешна помощ. В допълнение, въпреки че не може да се изключи причинна връзка, не метформин, а други фактори са най-вероятно причината за лактатна ацидоза.

Като цяло, метформин е използван безопасно при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция в намалени дози, без да причинява значимо повишаване на метформина или лактата в плазмата. Нещо повече — най-новите клинични указания за лечението на ЗД2Т препоръчват употребата на метформин при умерено нарушение на бъбречната функция. Тъй като съществува ясна зависимост между бъбречната функция и експозицията на метформин, може на базата на предоставените данни да се даде заключение за препоръчителна дневна доза от 2000 mg/ден и 1000 mg/ден при пациенти с умерено нарушение на бъбречна функция, съответно в стадий 3а и 3б.

В заключение, възможното повишаване на риска от лактатна ацидоза би могло в достатъчна степен да се сведе до минимум при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (GFR (скорост на гломерулна филтрация) над 30 ml/min) с ясна препоръка за дозиране, допълнително проследяване на нивата на GFR преди и по време на лечението, и актуализиране на предупрежденията и предпазните мерки в КХП и листовката за потребителя. Освен това рутинното намаляване до минимум на риска ще се разшири, така че в ПАДБ да се включва кумулативен обзор на лактатната ацидоза и целенасочен въпросник.

На базата на преразглеждане на всички налични данни за безопасност и ефикасност, съотношението между полза и риск на лекарствените продукти, съдържащи метформин, остава благоприятно и се препоръчва разрешението за употреба да се изменят по отношение на употребата при нарушение на бъбречната функция.

С оглед на изложеното по-горе СМРП достигна до заключението, че съотношението полза — риск на лекарствените продукти, съдържащи метформин, е положително при промените в продуктовата информация, както са описани по-горе.

### **Основания за становището на СМРП**

Като се има предвид, че:

- СМРП прегледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи метформин.
- СМРП преразглежда цялостните данни, подадени от ПРУ относно безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи метформин за лечение на захарен диабет 2 тип при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (GFR 30-59 ml/min), фокусирайки се върху риска от лактатна ацидоза.
- СМРП счита, че съществуват данни от клиничните и епидемиологичните изпитвания, които показват ползите от употребата на лекарствени продукти, съдържащи метформин при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (GFR 30-59 ml/min).
- СМРП взема предвид данните от епидемиологичните изпитвания, които са показали, че лактатната ацидоза е много рядко състояние, което най-често настъпва при пациенти с остро бъбречно или кардиореспираторно (сърдечно и дихателно) заболяване или сепсис. Получените неотдавна научни данни водят до заключението, че основните причини за лактатна ацидоза са кардиогенен или хиповолемичен шок, тежка травма и сепсис, поради което лактатната ацидоза не е първично причинена от лечението с метформин.
- СМРП счита, че публикациите в медицинската литература са показали, че метформин в намалена доза може безопасно да се използва при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция. Също така публикуваните епидемиологични проучвания показват, че метформин често се използва в клиничната практика при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция, както е отразено в сегашните клинични указания, без изразено повишаване на риска от лактатна ацидоза или други сериозни нежелани реакции.
- СМРП е на мнение, че рискът от лактатна ацидоза може да се намали до минимум при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция чрез ясни препоръки за дозировката, допълнително проследяване на нивата на GFR преди и по време на лечението и актуализиране на кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката за потребителя (ЛП). В допълнение рутинните дейности по проследяване на лекарствената безопасност ще се разширят, за да включат кумулативно преразглеждане и целенасочен въпросник за проследяване на случаите на лактатна ацидоза, които да се подават с последващите ПАДБ.

### **Становище на СНМР**

В резултат на това СНМР счита, че съотношението полза — риск на лекарствените продукти, съдържащи метформин, остава положително при условията на измененията в продуктовата информация.

Следователно, СНМР препоръчва изменението в условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи метформин.