

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η μετφορμίνη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, θεωρείται η πρώτη επιλογή στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και χρησιμοποιείται ευρέως στην ΕΕ. Επί του παρόντος, η χρήση της μετφορμίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι εναρμονισμένη σε ολόκληρη την ΕΕ και αντενδίδκνυται σε ασθενείς που βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της μέτριας νεφρικής ανεπάρκειας, ανάλογα με το κράτος μέλος και το προϊόν. Κρίνεται ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να επαναξιολογηθεί η επάρκεια των υφιστάμενων συστάσεων για τα προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη όσον αφορά τη χρήση σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Οι εν λόγω ασθενείς αποτελούν μεγάλο πληθυσμό σε ολόκληρη την Ένωση, που επί του παρόντος ενδέχεται να μην έχει πρόσβαση στα οφέλη της μετφορμίνης.

Ως εκ τούτου, στις 25 Ιανουαρίου 2016, οι Κάτω Χώρες κίνησαν διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησαν από την CHMP να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα οφέλη της μετφορμίνης στη θεραπεία του ΣΔΤ2 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έχουν καταδειχθεί σε ό,τι αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια. Επιπροσθέτως, η θεραπεία με μετφορμίνη επιβραδύνει την περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και παρέχει πρόσθετα σημαντικά μικροαγγειακά και μακροαγγειακά οφέλη στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί όσον αφορά τη χρήση της μετφορμίνης σε διαβητικά άτομα είναι ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα, μεταξύ άλλων διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και μειωμένη όρεξη. Πέραν της γαλακτικής οξέωσης, το συνολικό προφίλ ασφάλειας της μετφορμίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης είναι πολύ σπάνιος στην κλινική πρακτική και, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, παρατηρείται μόνο σε επείγοντα περιστατικά. Επιπλέον, μολονότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αιτιολογικής συσχέτισης, τα πιθανότερα αίτια της γαλακτικής οξέωσης είναι άλλοι παράγοντες και όχι η μετφορμίνη.

Συνολικά, η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε μειωμένες δόσεις, χωρίς να προκαλέσει σημαντική αύξηση στις τιμές της μετφορμίνης ή του γαλακτικού στο πλάσμα. Επιπροσθέτως, οι πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του ΣΔΤ2 συνιστούν τη χρήση της μετφορμίνης σε περιστατικά μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Καθώς η σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της έκθεσης στη μετφορμίνη είναι σαφής, από τα δεδομένα που παρέχονται μπορεί να συναχθεί σύσταση για ημερήσια δόση 2.000 mg/ημέρα και 1.000 mg/ημέρα για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σταδίου 3α και 3β, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης θα μπορούσε να ελαχιστοποιηθεί επαρκώς στους ασθενείς που πάσχουν από μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR μεγαλύτερος από 30 ml/min) με σαφή δοσολογική σύσταση, με πρόσθετη παρακολούθηση των επιπέδων του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και με επικαιροποίηση των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων στην ΠΧΠ και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Επιπλέον, η ελαχιστοποίηση κινδύνου ρουτίνας θα επεκταθεί ώστε να συμπεριλάβει σωρευτική επανεξέταση της γαλακτικής οξέωσης στις ΕΠΠΑ και στοχευμένο ερωτηματολόγιο.

Με βάση την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη παραμένει ευνοϊκή και συνιστάται η τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας όσον αφορά τη χρήση τους στη νεφρική δυσλειτουργία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη είναι ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη.
- Η CHMP επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30-59 ml/min), με έμφαση στον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.
- Η CHMP έλαβε υπόψη ότι υπάρχουν στοιχεία από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες που υποδεικνύουν τα οφέλη της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριου βαθμού (GFR 30-59 ml/min).
- Η CHMP έλαβε υπόψη της τα στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες, στα οποία καταδεικνύεται ότι η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια πάθηση που εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με οξεία νεφρική ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σήψη. Από πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα κύρια αίτια της γαλακτικής οξέωσης είναι το καρδιογενές ή το υποογκαιμικό σοκ, η βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, το σοβαρό τραύμα και η σήψη. Ως εκ τούτου, η κύρια αιτία της γαλακτικής οξέωσης δεν είναι η θεραπεία με μετφορμίνη.
- Η CHMP έλαβε υπόψη ότι έχει καταδειχθεί σε δημοσιεύσεις στην ιατρική βιβλιογραφία ότι η μετφορμίνη σε μειωμένη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μετφορμίνη χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πρακτική σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπως αποτυπώνεται στις υφιστάμενες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, χωρίς αξιοσημείωτη αύξηση του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης ή άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος της γαλακτικής οξέωσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μέσω σαφών δοσολογικών συστάσεων, με πρόσθετη παρακολούθηση των επιπέδων του GFR πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και με επικαιροποίηση των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (ΦΟΧ). Επιπλέον, οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης ρουτίνας θα επεκταθούν ώστε να συμπεριλάβουν σωρευτική επανεξέταση και στοχευμένο ερωτηματολόγιο παρακολούθησης για τα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης που θα υποβληθούν στις επόμενες ΕΠΠΑ.

Γνώμη της CHMP

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ