

#### **IV pielikums**

#### **Zinātniskie secinājumi**

### **Zinātniskie secinājumi**

Metformīnu, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citām zālēm, uzskata par pirmo 2. tipa cukura diabēta (T2DM) ārstēšanas izvēli un to plaši lieto Eiropas Savienībā. Pašlaik metformīna lietošana pacientiem ar nieru mazspēju nav saskaņota visā ES un ir kontrindicēta pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju dažādās stadijās, atkarībā no dalībvalsts un zālēm. Savienības interesēs tiek apsvērts atkārtoti izvērtēt pašreizējo ieteikumu pietiekamību attiecībā uz metformīnu saturošu zāļu lietošanu pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju, ņemot vērā pieejamo informāciju par laktātacidozes risku. Šie pacienti veido lielu iedzīvotāju skaitu, kuram patlaban visā Eiropas Savienībā var nebūt iespējas izmantot metformīna sniegto ieguvumu.

Tāpēc Nīderlande 2016. gada 25. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru un pieprasīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi attiecībā uz metformīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska līdzsvaru un sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

### **Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Metformīna ieguvumi T2DM pacientu ārstēšanai ar vidēji smagu nieru mazspēju tika pierādīti kardiovaskulārās slimības riska un jebkura cēloņa izraisītas mirstības samazināšanā. Turklāt metformīna terapija palēnina nieru darbības turpmāku pavājināšanos un nodrošina papildu būtiskus mikro un makrovaskulāros ieguvumus šai pacientu grupai.

Visbiežāk novērotās blakusparādības saistībā ar metformīna lietošanu diabēta slimniekiem ir viegli vai vidēji smagas pakāpes kuņģa-zarnu trakta saslīmšanas gadījumi, tostarp diareja, nelabums, vemšana, sāpes vēderā un samazināta ēstgriba. Papildus laktātacidozei metformīna vispārējais drošuma profils pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju ir līdzīgs drošuma profilam pacientiem ar normālu nieru darbību.

Klīniskajā praksē laktātacidozes risks novērojams ļoti reti un vairumā gadījumu rodas tikai neatliekamās medicīniskās palīdzības gadījumos. Lai gan cēloņsakarību nevar izslēgt, visticamāk, ka laktātacidozi izraisa citi faktori, nevis metformīns.

Kopumā metformīna lietošana pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju samazinātā devā bijusi droša, neradot ievērojamu metformīna vai laktāta plazmas līmeņu paaugstināšanos. Turklāt jaunākajās klīniskajās vadlīnijās T2DM ārstēšanai iesaka lietot metformīnu vidēji smagas nieru mazspējas gadījumā. Tā kā pastāv skaidra sakarība starp nieru darbību un metformīna iedarbību, no sniegtajiem datiem var secināt par ieteicamo dienas devu — 2000 mg/dienā un 1000 mg/dienā pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju 3a un attiecīgi 3b stadijā.

Visbeidzot, iespējamo laktātacidozes paaugstināto risku varētu pietiekami samazināt līdz minimumam pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (GFĀ pārsniedz 30 ml/min.), skaidri norādot ieteicamo devu, veicot papildu GFĀ līmeņu uzraudzību pirms ārstēšanas un tās laikā, un zāļu aprakstā (ZA) un lietošanas instrukcijā (LI) atjauninot informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem. Turklāt tiks paplašināta riska samazināšana ikdienā, lai PADZ iekļautu kumulatīvo laktātacidozes pārskatīšanas procedūras datus un speciālās pēcpārbažu anketas.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu pārskatīšanas procedūru par metformīnu saturošu zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti, šo zāļu ieguvumu un riska līdzsvars joprojām ir labvēlīgs un tiek ieteikts attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus nieru mazspējas gadījumā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* secināja, ka metformīnu saturošām zālēm ieguvumu un riska līdzsvars ir labvēlīgs ar nosacījumu, ja zāļu aprakstā tiek ieviestas iepriekš norādītās izmaiņas.

## Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums

tā kā:

- *CHMP* izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par metformīnu saturošām zālēm;
- *CHMP* pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus par metformīna saturošo zāļu drošumu un efektivitāti 2. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai ar vidēji smagu nieru mazspēju (GFĀ 30-59 ml/min.), pievēršot galveno uzmanību laktātacidozes riskam;
- *CHMP* uzskatīja, ka klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos ir iegūti pierādījumi, kas norāda uz metformīnu saturošo zāļu lietošanas ieguvumu pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (GFĀ 30-59 ml/min.);
- *CHMP* izskatīja epidemioloģiskajos pētījumos iegūtos pierādījumus, kas liecināja, ka laktātacidoze ir ļoti reta slimība, kas visbiežāk rodas pacientiem ar akūtu nieru vai sirdsdarbības un elpošanas sistēmas slimību vai sepsi. Jaunākajos zinātniskajos datos tiek secināts, ka galvenie laktātacidozes cēloņi ir kardiogēnais vai hipovolēmiskais šoks, smaga sirds mazspēja, smagas pakāpes trauma un sepse, tāpēc laktātacidozi primāri neizraisa metformīna terapija;
- *CHMP* uzskatīja, ka publikācijas medicīnas literatūrā ir apliecinājušas, ka metformīnu samazinātā devā var droši lietot pacienti ar vidēji smagu nieru mazspēju. Turklāt publicētie epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka klīniskajā praksē metformīnu bieži lieto pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju, kā to atspoguļo pašreizējās klīniskās vadlīnijas, bez izteikta laktātacidozes riska palielināšanās vai citām nopietnām blakusparādībām;
- *CHMP* uzskatīja, ka laktātacidozes risku var samazināt pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju, skaidri norādot ieteikumus par devu, veicot papildu GFĀ līmeņu uzraudzību pirms ārstēšanas un tās laikā, un šajā zāļu aprakstā (ZA) un lietošanas instrukcijā (LI) atjauninot informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem. Turklāt tiks paplašinātas ierastās farmakovigilances darbības, lai iekļautu kumulatīvo pārskatīšanas procedūru un speciālās pēcpārbaūžu anketas par laktātacidozes gadījumiem, kas jāiesniedz turpmākajos PADZ.

### ***CHMP* atzinums**

*CHMP* secināja, ka metformīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska līdzsvars aizvien ir pozitīvs, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt metformīnu saturošām zālēm reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.