

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

### ***Conclusões científicas***

A metformina, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos, é considerada a primeira escolha no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), sendo amplamente utilizada na UE. Atualmente, o uso de metformina em doentes com insuficiência renal não está harmonizado em toda a UE, sendo contraindicado em doentes com insuficiência renal moderada em diferentes estádios, consoante os Estados-Membros e o medicamento. Considera-se ser do interesse da UE que seja reavaliada a adequação das atuais recomendações relativas aos medicamentos que contêm metformina em relação ao uso em doentes com insuficiência renal moderada, tendo em consideração toda a informação disponível sobre o risco de acidose láctica. Estes doentes constituem uma grande população que atualmente pode não ter acesso aos benefícios da metformina em toda a UE. Por conseguinte, em 25 de janeiro de 2016, os Países Baixos iniciaram uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitaram ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metformina e que emitisse um parecer sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### ***Resumo da avaliação científica***

Os benefícios da metformina no tratamento da DMT2 em doentes com insuficiência renal moderada foram demonstrados em termos de redução do risco cardiovascular e da mortalidade por todas as causas. Além disso, o tratamento com metformina atrasa a deterioração da função renal e proporciona benefícios adicionais significativos a nível micro e macrovascular a esta população de doentes. Os efeitos secundários mais frequentes observados em associação com o uso de metformina em indivíduos diabéticos são distúrbios gastrointestinais ligeiros a moderados, incluindo diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal e diminuição do apetite. Excetuando a acidose láctica, o perfil de segurança geral da metformina em doentes com insuficiência renal moderada é semelhante ao perfil de segurança em doentes com função renal normal.

O risco de acidose láctica é muito raro na prática clínica e, na maioria dos casos, só é observado nos cuidados de urgência. Além disso, embora não se possa excluir a causalidade, existem outros fatores, que não a metformina, com maior probabilidade de constituir as causas da acidose láctica.

Em geral, a metformina tem sido usada com segurança em doentes com insuficiência renal moderada em doses reduzidas e sem provocar subidas significativas do nível plasmático de metformina ou de lactato. Além disso, as diretrizes clínicas recentes para o tratamento da DMT2 recomendam o uso de metformina na insuficiência renal moderada. Dado existir uma relação evidente entre a função renal e a exposição à metformina, é possível concluir, com base nos dados fornecidos, a recomendação de uma dose diária de 2000 mg/dia e de 1000 mg/dia em doentes com insuficiência renal moderada nos estádios 3a e 3b, respetivamente.

Em conclusão, o eventual risco elevado de acidose láctica pode ser suficientemente minimizado em doentes com insuficiência renal moderada (TFG superior a 30 ml/min.) através de uma recomendação posológica exata, monitorização adicional dos níveis de TFG antes e durante o tratamento, e atualização das advertências e precauções no RCM e no Folheto Informativo. Adicionalmente, as medidas de minimização do risco de rotina serão alargadas de modo a incluir a revisão cumulativa da acidose láctica nos RPS e um questionário específico.

Com base na revisão de todos os dados disponíveis sobre segurança e eficácia, a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metformina permanece favorável e é recomendado que as autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em relação ao uso na insuficiência renal. Face ao acima exposto, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metformina é favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- O CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm metformina.
- O CHMP reviu a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das AIM sobre a segurança e eficácia dos medicamentos que contêm metformina para o tratamento da diabetes mellitus

tipo 2 em indivíduos com insuficiência renal moderada (TFG 30-59 ml/min.), com especial incidência sobre o risco de acidose láctica.

- O CHMP considerou que existem evidências provenientes de estudos clínicos e epidemiológicos que apontam para os benefícios do uso de medicamentos que contêm metformina em doentes com insuficiência renal moderada (TFG 30-59 ml/min.).
- O CHMP teve em conta as evidências provenientes de estudos epidemiológicos que demonstraram que a acidose láctica é uma doença muito rara que ocorre com maior frequência em doentes com doença cardiorrespiratória ou renal aguda, ou sépsis. Dados científicos recentes concluíram que as causas principais da acidose láctica são o choque cardiogénico ou hipovolémico, insuficiência cardíaca grave, traumatismo grave e sépsis; por conseguinte, o tratamento com metformina não constitui a causa principal da acidose láctica.
- O CHMP considerou que publicações na literatura médica demonstraram que a metformina em doses reduzidas pode ser usada em segurança em doentes com insuficiência renal moderada. Além disso, estudos epidemiológicos publicados indicam que a metformina é muitas vezes usada na prática clínica em doentes com insuficiência renal moderada, conforme refletido nas diretrizes clínicas atuais, sem um acréscimo acentuado do risco de acidose láctica ou outros efeitos secundários graves.
- O CHMP considerou que o risco de acidose láctica pode ser minimizado em doentes com insuficiência renal moderada através de recomendações posológicas exatas, monitorização adicional dos níveis de TFG antes e durante o tratamento, e atualização das advertências e precauções no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI). Além disso, as atividades de farmacovigilância de rotina serão alargadas de modo a incluir uma revisão cumulativa e um questionário de seguimento específico sobre casos de acidose láctica a ser apresentado em RPS subsequentes.

#### **Parecer do CHMP**

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metformina permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm metformina.