

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Metformin, u monoterapiji ili kombinaciji s drugim lijekovima, smatra se prvim odabirom u liječenju dijabetesa tipa 2 (T2DM) i u širokoj je primjeni u EU-u. Primjena metformina u bolesnika sa zatajenjem bubrega trenutačno nije usklađena u EU-u s obzirom na to da je lijek kontraindiciran u bolesnika s različitim fazama umjerenog zatajenja bubrega, ovisno o državi članici i proizvodu. Smatra se da je u interesu Unije da se provede ponovna procjena prikladnosti postojećih preporuka za lijekove koji sadrže metformin u bolesnika s umjerenim zatajenjem bubrega, uzimajući u obzir dostupne informacije o riziku od laktacidoze. Ti bolesnici čine veliku populaciju bolesnika kojima koristi od metformina trenutačno možda nisu dostupne diljem Unije.

Stoga je Nizozemska 25. siječnja 2016. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od CHMP-a da ocijeni utjecaj navedenih razmatranja na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže metformin te da izda mišljenje o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Dokazano je da postoje koristi od metformina u liječenju dijabetesa tipa 2 u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega, u smislu da lijek smanjuje kardiovaskularni rizik i sve uzroke smrtnosti. Štoviše, liječenje metforminom usporava daljnje pogoršanje funkcije bubrega i pruža značajne dodatne mikrovaskularne i makrovaskularne koristi za navedenu populaciju bolesnika.

Najčešće zabilježene nuspojave povezane s primjenom metformina u osoba s dijabetesom jesu gastrointestinalne pojave blagog do umjerenog stupnja koje uključuju proljev, mučninu, povraćanje, abdominalnu bol i smanjeni apetit. Ako izuzmemo laktacidozu, ukupni sigurnosni profil metformina u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega sličan je sigurnosnom profilu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Rizik od laktacidoze vrlo je rijedak u kliničkoj praksi i u većini je slučajeva zabilježen samo u hitnoj medicinskoj skrbi. Osim toga, iako se uzročnost ne može isključiti, vrlo je vjerojatno da laktacidozu uzrokuju drugi čimbenici, a ne metformin.

Ukupno razmatrajući, primjena metformina u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega bila je sigurna pri smanjenim dozama i nije uzrokovala značajno povišenje metformina ili laktata u plazmi. Štoviše, u najnovijim kliničkim smjernicama za liječenje dijabetesa tipa 2 preporučuje se primjena metformina kod umjerenog oštećenja bubrega. S obzirom na jasan odnos između funkcije bubrega i izloženosti metforminu, iz dostavljenih podataka može se zaključiti da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega faze 3a i 3b preporučena dnevna doza od 2 000 mg, odnosno od 1 000 mg dnevno.

Konačno, mogućnost povećanog rizika od laktacidoze može se dostatno smanjiti na najmanju moguću mjeru u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR veći od 30 ml/min) jasnim preporukama o doziranju, dodatnim praćenjem razine GFR-a prije i tijekom liječenja te ažuriranjem upozorenja i mjera opreza u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku. Osim toga, rutinsko smanjivanje rizika na najmanju moguću mjeru proširit će se tako da se kumulativno ocjenjivanje laktacidoze uključi u PSUR-ove i ciljani upitnik.

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti, omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metformin ostaje povoljan te se preporučuje izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za primjenu kod oštećenja bubrega.

S obzirom na sve prethodno navedeno, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metformin ostaje povoljan, što je podložno izmjenama u informacijama o lijeku kako je gore opisano.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže metformin.
- CHMP je pregledao sve podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže metformin za liječenje dijabetesa tipa 2 u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 30 – 59 ml/min) uz usredotočenost na rizik od laktacidoze.
- CHMP je zaključio da dokazi iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja upućuju na koristi od primjene lijekova koji sadrže metformin u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 30 – 59 ml/min).
- CHMP je razmotrio dokaze iz epidemioloških ispitivanja koja su pokazala da je laktacidoza vrlo rijetko stanje do kojeg najčešće dolazi u bolesnika s akutnim oboljenjem bubrega, kardiorespiratornom bolesti ili sepsom. Zaključak na osnovi novih znanstvenih podataka jest da su glavni uzroci laktacidoze kardiogeni ili hipovolemijski šok, teško zatajenje srca, teška ozljeda i sepsa. Stoga liječenje metforminom nije glavni uzrok laktacidoze.
- CHMP je zaključio da su publikacije u medicinskoj literaturi pokazale da se metformin može sigurno primjenjivati u manjim dozama u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Osim toga, objavljene epidemiološke studije ukazuju na to da se metformin često primjenjuje u kliničkoj praksi u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega, što je vidljivo u postojećim kliničkim smjernicama, i to bez značajnog većeg rizika od laktacidoze ili drugih ozbiljnih nuspojava.
- CHMP je bio mišljenja da se rizik od laktacidoze može smanjiti na najmanju moguću mjeru u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega jasnim preporukama o doziranju, dodatnim praćenjem razine GFR-a prije i tijekom liječenja te ažuriranjem upozorenja i mjera opreza u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku. Osim toga, rutinske farmakovigilancijske aktivnosti proširit će se uvrštavanjem kumulativnog ocjenjivanja i ciljanog kontrolnog upitnika o slučajevima laktacidoze u sljedeće PSUR-ove.

Mišljenje CHMP-a

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metformin ostaje povoljan, pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže metformin.