

#### IV lisa

#### Teaduslikud järeldused

Ravimil on müügiluba lõppenud

### ***Teaduslikud järeldused***

Metformiini kasutatakse ainuravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega 2. tüüpi diabeedi ravis esmavaliku ravimina ning ravimit kasutatakse Euroopa Liidus ulatuslikult. Praegu ei ole metformiini kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel Euroopa Liidus ühtlustatud – olenevalt liikmesriigist ja ravimist on see vastunäidustatud mõõduka neerupuudulikkuse eri staadiumidega patsientidel. Liidu huvides on taashinnata kehtivate metformiini sisaldavate ravimite soovitude adekvaatsust seoses kasutamisega mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, arvestades olemasolevat laktatsidoosi riski teavet. Need patsiendid moodustavad suure patsiendipopulatsiooni ja neil ei pruugi praegu olla Euroopa Liidus juurdepääsu metformiini kasulikkusele.

Sel põhjusel algatasid Madalmaad 25. jaanuaril 2016 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palusid inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju metformiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada arvamusi, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

### ***Teadusliku hindamise üldkokkuvõte***

Metformiini kasulikkus kardiovaskulaarse riski ja üldsuremuse vähendamisel 2. tüüpi diabeedi ravis mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on tõendatud. Peale selle aeglustab metformiinravi neerufunktsiooni edasist halvenemist ja pakub sellele patsiendipopulatsioonile täiendavaid olulisi mikro- ja makrovaskulaarseid kasulikke toimeid.

Metformiini kasutamisel diabeediga patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on kerged kuni mõõdukad gastrointestinaalsed nähud, sealhulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja isutus. Metformiini üldine ohutusprofiil mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel sarnaneb normaalse neerufunktsiooniga patsientide profiiliga, v.a laktatsidoosi osas.

Laktatsidoosi teke on kliinilises praktikas väga haruldane ning seda on enamasti esinenud ainult erakorralistel patsientidel. Kuigi põhjuslikku seost ei saa välistada, on laktatsidoosi tõenäolised põhjused muud tegurid kui metformiin.

Kokkuvõttes on metformiini vähendatud annuseid ohutult kasutatud mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, põhjustamata metformiini või laktaadi plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Ka 2. tüüpi diabeedi ravi hiljutised kliinilised suunised soovivad mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel kasutada metformiini. Et neerufunktsiooni ja metformiiniga kokkupuute seos on selge, saab esitatud andmete alusel soovitada mõõduka neerupuudulikkuse staadiumidega 3a ja 3b patsientidele metformiini annuseid vastavalt 2000 mg ööpäevas ja 1000 mg ööpäevas.

Kokkuvõttes saab laktatsidoosi võimalikku suuremat riski mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ( $GFR > 30 \text{ ml/min}$ ) piisavalt minimeerida selgete annustamissoovituste,  $GFR$ -i ravieelse ja -aegse täiendava jälgimise ning ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe uuendatud hoiatuste ja ettevaatusabinõude abil. Peale selle lisatakse riski minimeerimise tavameetmete hulka ka laktatsidoosi juhtude kumulatiivne hindamine perioodilistes ohutusaruannetes ja sihtküsimustike abil.

Ohutuse ja efektiivsuse kõigi olemasolevate andmete läbivaatamise põhjal on metformiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe endiselt soodne ning müügilube soovatakse muuta neerupuudulikkuse korral kasutamise aspektist.

Eeltoodu põhjal järeldas inimravimite komitee, et metformiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

## Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse metformiini sisaldavate ravimite kohta.
- Komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed metformiini sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta 2. tüüpi diabeedi ravis mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (GFR 30...59 ml/ml), keskendudes laktatsidoosi riskile.
- Komitee oli arvamusel, et kliiniliste ja epidemioloogiliste uuringute andmed tõendavad metformiini sisaldavate ravimite kasutamise kasulikkust mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (GFR 30...59 ml/min).
- Komitee vaatas läbi epidemioloogiliste uuringute andmed, mille kohaselt laktatsidoos on väga haruldane seisund, mis esineb kõige sagedamini ägeda neeruhaiguse või kardiorespiratoorse haiguse või sepsisega patsientidel. Hiljutiste teadusandmete põhjal on järeldatud, et laktatsidoosi peamised põhjused on kardiogeenne ja hüpovoleemiline šokk, raske südamepuudulikkus, raske trauma ja sepsis; seega ei ole laktatsidoosi peamine põhjus metformiinravi.
- Komitee oli arvamusel, et avaldatud meditsiinikirjanduses on tõendatud, et metformiini vähendatud annust võib mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ohutult kasutada. Peale selle tõendavad avaldatud epidemioloogilised uuringud, et kliinilises praktikas kasutatakse metformiini sageli mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, mida kajastavad ka kehtivad kliinilised suunised, ilma laktatsidoosi või muude raskete kõrvalnähtude riski olulise suurenemiseta.
- Komitee oli arvamusel, et laktatsidoosi riski mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel saab piisavalt minimeerida selgete annustamissoovituste, GFR-i ravieelse ja -aegse täiendava jälgimise ning ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe uuendatud hoiatuste ja ettevaatusabinõude abil. Peale selle lisatakse riski minimeerimise tavameetmete hulka ka laktatsidoosi juhtude kumulatiivne hindamine järgmistes perioodilistes ohutusaruannetes ja sihtküsimumustike abil.

## Inimravimite komitee arvamus

Inimravimite komitee on arvamusel, et metformiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta metformiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.