

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Vienas arba kartu su kitais vaistas vartojamas metforminas laikomas pirmaeilio vaistu gydant 2 tipo cukrinį diabetą (2TCD), ir ES jis yra plačiai vartojamas. Šiuo metu ES nesuderinta informacija apie metformino vartojimą pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, populiacijoje, ir kai kuriose valstybėse narėse pacientams, turintiems įvairių stadijų vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, tam tikrų preparatų su metforminu vartoti negalima. Manoma, jog Sąjungai svarbu, kad būtų pakartotinai įvertintas dabartinių rekomendacijų dėl preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, vartojimo pacientų, turinčių vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, populiacijoje adekvatumas, atsižvelgiant į turimą informaciją apie laktato acidozės pavojų. Šie pacientai sudaro didelę populiaciją, kuri šiuo metu negali naudotis metformino teikiama nauda visoje Sąjungoje.

Todėl 2016 m. sausio 25 d. Nyderlandai pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Metformino nauda gydant 2TCD sergančius, vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus buvo įrodyta nustačius, kad vartojant šį vaistą, sumažėja širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų pavojus ir mirtingumas dėl įvairių priežasčių. Be to, gydymas metforminu sulėtina tolesnį inkstų funkcijos blogėjimą ir teikia papildomos reikšmingos naudos šių pacientų mikro- ir makrokraujagyslėms.

Dažniausi su metforminu siejami šalutiniai reiškiniai, nustatomi diabetu sergantiems žmonėms, yra lengvi arba vidutinio sunkumo virškinimo trakto reiškiniai, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą ir sumažėjusį apetitą. Be laktato acidozės, bendros metformino saugumo charakteristikos gydant vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus yra panašios į jo saugumo charakteristikas gydant pacientus, kurių inkstų veikla nesutrikusi.

Laktato acidozės rizika klinikinėje praktikoje labai reta ir dauguma atvejų toks sutrikimas nustatomas tik teikiant skubiąją pagalbą. Be to, nors priežastinio metformino ryšio su laktato acidoze galimybės negalima atmesti, labiausiai tikėtina, kad laktato acidozė sukelia kiti veiksniai.

Apskritai pacientai, turintys vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, yra saugiai gydomi metforminu, jiems skiriant mažesnes šio vaisto dozes, ir metformino ar laktato kiekis jų kraujyje reikšmingai nepadidėja. Be to, neseniai patvirtintose klinikinėse 2TCD gydymo gairėse, esant vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimams, rekomenduojama skirti metforminą. Kadangi nustatytas aiškus ryšys tarp inkstų funkcijos ir metformino ekspozicijos, remiantis pateiktais duomenimis, 3a ir 3b stadijoms priskiriamų vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams galima rekomenduoti atitinkamai 2000 mg ir 1000 mg paros dozes.

Taigi, galimą padidėjusią laktato acidozės riziką vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų (kai glomerulų filtracijos greitis (GFG) didesnis nei 30 ml/min) turintiems pacientams būtų galima pakankamai sumažinti pateikiant aiškias rekomendacijas dėl vaisto dozavimo, papildomai patikrinant GFG prieš ir po gydymo ir atnaujinus įspėjimus bei informaciją apie atsargumo priemones preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje. Be to, įprastas rizikos mažinimo planas bus išplėstas, kad į periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PSUR) būtų įtraukta suvestinė laktato acidozės atvejų apžvalga ir tikslinė anketa.

Remiantis visų turimų saugumo ir veiksmingumo duomenų peržiūra, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, ir rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas, susijusias su jų vartojimu sutrikus inkstų veiklai.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metformino;
- CHMP peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, saugumą ir veiksmingumą gydant 2 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, turinčius vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą (GFG – 30–59 ml/min), visą dėmesį sutelkdamas į laktato acidozės riziką;
- CHMP laikėsi nuomonės, jog yra klinikinių ir epidemiologinių tyrimų duomenų, kurie patvirtina gydymo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, naudą vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą (GFG – 30–59 ml/min) turintiems pacientams;
- CHMP apsvaustė epidemiologinių tyrimų duomenis, iš kurių matyti, kad laktato acidozė yra labai retas sutrikimas, kuris dažniausiai pasireiškia pacientams, susirgusiems ūmia inkstų ar širdies ir kvėpavimo sistemos liga arba sepsiu. Remiantis neseniai surinktais moksliniais duomenimis, prieita prie išvados, kad pagrindinės laktato acidozės priežastys yra kardiogeninis arba hipovoleminis šokas, sunkus širdies nepakankamumas, sunki trauma ir sepsis, todėl gydymas metforminu nėra pirminė laktato acidozės priežastis;
- CHMP nuomone, publikacijos medicininėje literatūroje patvirtina, jog vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą turinčius pacientus galima saugiai gydyti mažesnėmis metformino dozėmis. Be to, paskelbti epidemiologiniai tyrimai patvirtina, kad klinikinėje praktikoje metforminas dažnai skiriamas vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą turintiems pacientams, kaip nurodyta dabartinėse klinikinėse gairėse, bet dėl to laktato acidozės ar kitų rimtų šalutinių reiškinių rizika labai nepadidėja;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad laktato acidozės riziką vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą turintiems pacientams galima sumažinti pateikiant aiškias rekomendacijas dėl vaisto dozavimo, papildomai patikrinant GFG prieš ir po gydymo ir atnaujinus įspėjimus bei informaciją apie atsargumo priemones preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje. Be to, įprastinė farmakologinio budrumo veikla bus išplėsta, kad pateikiant tolesnius periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, į juos būtų įtraukta suvestinė visų laktato acidozės atvejų apžvalga ir tikslinė kontrolinė anketa dėl šio sutrikimo atvejų.

CHMP nuomonė

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti preparatų, kurių sudėtyje yra metformino, registracijos pažymėjimų sąlygas.