



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 grudnia 2016 r.
EMA/868987/2016

Zastosowanie metforminy w leczeniu cukrzycy rozszerzone obecnie na pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek

Zalecenia dla pacjentów z upośledzeniem czynności nerek zaktualizowane w
drukach informacyjnych

13 października 2016 r. Europejska Agencja Leków (EMA) stwierdziła, że leki zawierające metforminę można obecnie stosować u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (GFR [wskaźnik filtracji kłębuszkowej] = 30–59 ml/min) do leczenia cukrzycy typu 2. Druki informacyjne dla tych leków zostaną zaktualizowane w celu skorygowania obecnego przeciwwskazania i umieszczenia informacji na temat dawek, monitorowania i środków ostrożności u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.

Zalecenia te są skutkiem ponownej oceny leków zawierających metforminę przez EMA wynikającej z kwestii braku uzasadnienia w aktualnych dowodach naukowych dla przeciwwskazań do stosowania u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek. Obecne druki informacyjne różnią się też dla poszczególnych krajów i produktów w UE i nie są już spójne z wytycznymi klinicznymi.

Metformina może zwiększać ryzyko rzadkiego, ale poważnego powikłania o nazwie kwasica mlekowa, które występuje, kiedy naturalnie produkowany kwas mlekowy gromadzi się we krwi szybciej niż może być usuwany. Obecnie druki informacyjne zawierają informację, że metforminy nie wolno stosować u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, ponieważ uważa się, że ci pacjenci są narażeni na większe ryzyko wystąpienia kwasicy mlekowej ze względu na to, że ich nerki nie usuwają metforminy z wystarczającą wydajnością.

Jednak po zapoznaniu się z literaturą naukową, danymi klinicznymi, badaniami epidemiologicznymi i wytycznymi klinicznymi organów medycznych EMA stwierdziła, że duża populacja pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek może odnieść korzyści ze stosowania metforminy. Wyraźne zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania przed i po leczeniu mają na celu zminimalizowanie ewentualnego zwiększonego ryzyka u tych pacjentów. Utrzymane zostanie przeciwwskazanie dla pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min).

Od firm wprowadzających na rynek leki zawierające metforminę wymagane będzie uważne monitorowanie i analiza przypadków kwasicy mlekowej w przyszłości i zgłaszanie ich podczas nadchodzących okresowych przeglądów bezpieczeństwa w celu zaobserwowania jakichkolwiek zmian w częstotliwości występowania tego działania niepożądanego. Druki informacyjne dla leków



zawierających metforminę zostaną zaktualizowane w celu uwzględnienia nowych zaleceń i zagwarantowania udzielenia tych samych wskazówek wszystkim pacjentom w UE.

Informacje dla pacjentów

- Metformina jest stosowana samodzielnie lub z innymi lekami, wraz z dietą i ćwiczeniami, do leczenia cukrzycy typu 2.
- Do tej pory leki zawierające metforminę nie były zalecane dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek. To zalecenie zostało obecnie zmienione, umożliwiając zastosowanie tych leków u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (GFR=30-59 ml/min). Dawka metforminy powinna zostać dostosowana do czynności nerek danego pacjenta. Leków tych nadal nie należy stosować u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min).
- Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia kwasicy mlekowej – rzadkiego, ale poważnego działania niepożądanego leków zawierających metforminę, spowodowanego gromadzeniem kwasu mlekowego we krwi. Jednak w przypadku pacjentów z tylko umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek wszelkie ryzyko można zminimalizować poprzez uważne sprawdzanie dawki i monitorowanie, umożliwiając tym pacjentom uzyskanie korzyści, jakie zapewniają te leki.
- Odwodnienie (znaczna utrata płynów ustrojowych) zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy mlekowej. W przypadku wystąpienia silnych wymiotów, biegunki lub gorączki, ekspozycji na wysoką temperaturę lub wypicia mniejszej ilości płynów niż zwykle możliwe jest odwodnienie. W tych przypadkach należy odstawić metforminę na krótki czas i omówić dalsze postępowanie z lekarzem.
- W razie jakichkolwiek pytań lub obaw dotyczących leczenia cukrzycy lub stopnia upośledzenia czynności nerek należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Informacje dla personelu medycznego

- W wyniku ponownej oceny leków zawierających metforminę stwierdzono, że mogą one obecnie być stosowane u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (GFR=30-59 ml/min). Zastosowanie u pacjentów z GFR<30 ml/min jest nadal przeciwwskazane. Oceny GFR należy dokonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co najmniej raz w roku.
- Zmniejszone dawki należy rozważyć w przypadku pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek według zaleceń dotyczących dawkowania podanych w zaktualizowanych drukach informacyjnych. W drukach informacyjnych podano również szczegółowe informacje na temat czynników ryzyka wystąpienia kwasicy mlekowej, które należy przeanalizować przed leczeniem i w jego trakcie.
- W Europie dostępnych jest kilka produktów złożonych zawierających metforminę (patrz poniżej). Jeżeli te produkty są stosowane u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, należy rozważyć ograniczenia i skuteczność w odniesieniu do drugiej substancji czynnej w kombinacji, możliwość modyfikacji dawki i alternatywę stosowania pojedynczych tabletek.
- Niektóre preparaty złożone nadal nie są zalecane u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek, ponieważ u tych pacjentów nie powinno się stosować drugiej substancji czynnej w kombinacji. Na przykład dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xigduo) nie jest zalecana u pacjentów z GFR<60 ml/min; kanagliflozyna/metformina (Vokanamet) i

empagliflozyna/metformina (Synjardy) nie są zalecane u pacjentów z GFR<45 ml/min i nie należy rozpoczynać ich podawania u pacjentów z GFR<60 ml/min.

- Najnowsze zalecenia spowodują zharmonizowanie druków informacyjnych w zakresie stosowania metforminy u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i środków ostrożności dla kwasicy mlekowej w całej UE.

Piśmiennictwo

W przeglądzie uwzględniono dane z wielu badań, w tym:

Ekström, N. et al., 'Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register', BMJ Open, 2012, 2:e001076.

Eppenga, W.L. et al., 'Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study', Diabetes Care, 2014, tom 37 (8), str. 2218.

Inzucchi, S.E. et al., 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review', JAMA, 2014, tom 312, str. 2668.

Richy, F.F. et al., 'Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study', Diabetes Care, 2014, tom 37 (8), str.2291.

Roussel, R. et al., 'Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis', Arch Intern Med, 2010, tom 170, str.1892.

Salpeter, S.R. et al., 'Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus', Cochrane Database Syst Rev, 2010, CD00296.

Solini, A. et al., 'Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study', J Am Geriatr Soc, 2013, tom 61, str.1253.

Więcej informacji o leku

Metformina jest lekiem stosowanym samodzielnie lub w kombinacji z innymi lekami w leczeniu cukrzycy typu 2. Metforminę stosuje się wraz z dietą i ćwiczeniami w celu poprawy kontroli stężenia glukozy (cukru) we krwi. Leki zawierające samą metforminę dopuszczano do obrotu w ramach procedury krajowej w UE od lat 60. XX w. i są one wprowadzone na rynek pod nazwą Glucophage i pod innymi nazwami handlowymi. Następujące leki zawierające kombinacje metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w tej samej tabletkie zostały dopuszczone do obrotu przez EMA w ramach procedury centralnej: pioglitazon/metformina (Competact, Glubrava), dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xigduo), sitagliptyna/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptyna/metformina (Jentadueto), saksagliptyna/metformina (Komboglyze), alogliptyna/metformina (Vipdomet), kanagliflozyna/metformina (Vokanamet), wildagliptyna/metformina (Eucreas, Icandra, Zomarist) i empagliflozyna/metformina (Synjardy). Ponadto kombinacja glibenklamidu/metforminy (Glucovance) została dopuszczona do obrotu w ramach

procedury krajowej. Dodatkowe informacje na temat leków dopuszczonych do obrotu w ramach procedury centralnej znajdują się [tutaj](#).

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny leków zawierających metforminę wszczęto 28 stycznia 2016 r. na wniosek Holandii, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która 12.12.2016 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu