

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE**

### ***Concluzii științifice***

Metformina, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, este considerată prima opțiune în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (T2DM) și este utilizată pe scară largă în UE. În prezent, utilizarea metforminei la pacienți cu insuficiență renală nu este armonizată pe teritoriul UE, fiind contraindicată la pacienți cu diferite stadii de insuficiență renală moderată în funcție de statul membru și de produs. Se consideră că este în interesul Uniunii să se reevalueze adecvarea recomandărilor actuale pentru medicamentele care conțin metformină privind utilizarea la pacienți cu insuficiență renală moderată, ținând seama de informațiile disponibile cu privire la riscul de acidoză lactică. Acești pacienți constituie o populație largă care în prezent nu are acces la beneficiile metforminei pe teritoriul Uniunii.

Prin urmare, la 25 ianuarie 2016, Țările de Jos au declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și au solicitat ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metformină și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

### ***Rezumat general al evaluării științifice***

Beneficiile metforminei în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată au fost demonstrate privind reducerea riscului cardiovascular și a mortalității de orice cauză. Mai mult, tratamentul cu metformină încetinește deteriorarea în continuare a funcției renale și asigură beneficii suplimentare semnificative în populația amintită.

Cele mai frecvente efecte secundare observate în legătură cu utilizarea metforminei la persoane diabetice sunt evenimente gastrointestinale ușoare până la moderate, inclusiv diaree, greață, vărsături, dureri abdominale și scăderea apetitului. Cu excepția acidozei lactice, profilul general de siguranță al metforminei la pacienți cu insuficiență renală moderată este similar cu profilul de siguranță la pacienții cu funcție renală normală.

Riscul acidozei lactice apare foarte rar în practica clinică și în majoritatea cazurilor se observă doar în îngrijirea de urgență. În plus, deși cauzalitatea nu poate fi exclusă, acidoza lactică este cel mai probabil cauzată de alți factori decât metformina.

În general, metformina a fost utilizată în siguranță la pacienții cu insuficiență renală moderată la doze reduse fără a cauza creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale metforminei sau ale lactatului. Mai mult, ghidurile clinice recente privind tratamentul T2DM recomandă utilizarea metforminei în insuficiență renală moderată. Întrucât există o relație clară între funcția renală și expunerea la metformină, pe baza datelor furnizate s-a formulat recomandarea unei doze zilnice de 2000 mg/zi la pacienții cu insuficiență renală moderată, stadiul 3a, respectiv a unei doze zilnice de 1000 mg/zi la pacienții cu insuficiență renală moderată, stadiul 3b.

În concluzie, riscul potențial crescut al acidozei lactice poate fi redus la un nivel suficient de mic la pacienți cu insuficiență renală moderată (GFR de peste 30 ml/min) printr-o recomandare clară privind dozarea, prin monitorizarea suplimentară a valorilor GFR înainte și după tratament, respectiv prin avertismente și precauții actualizate în Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul. În plus, minimizarea de rutină a riscului poate fi extinsă să includă o evaluare cumulativă a acidozei lactice în rapoartele periodice actualizate privind siguranța și un chestionar pe această temă.

Pe baza evaluării datelor disponibile privind siguranța și eficiența, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metformină rămâne favorabil și se recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață în privința utilizării în insuficiență renală.

Având în vedere cele menționate mai sus, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metformină este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs, conform descrierii de mai sus.

## Motive pentru avizul CHMP

### Întrucât

- CHMP a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metformină.
- CHMP a evaluat toate datele depuse de deținătorii autorizației de punere pe piață privind siguranța și eficiența medicamentelor care conțin metformină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții cu insuficiență renală moderată (GFR: 30-59 ml/min), cu accent pe riscul acidozei lactice.
- CHMP a considerat că există dovezi din studii clinice și epidemiologice care confirmă beneficiile utilizării medicamentelor care conțin metformină la pacienți cu insuficiență renală moderată (GFR: 30-59 ml/min).
- CHMP a analizat dovezile din studiile epidemiologice care au demonstrat că acidoza lactică este o afecțiune rară care apare cel mai frecvent la pacienții cu boală renală sau cardiorespiratorie acută sau septicemie. Date științifice recente au dus la concluzia că principalele cauze ale acidozei lactice sunt șocul cardiogenic sau hipovolemic, insuficiența cardiacă severă, trauma severă sau septicemia; prin urmare, acidoza lactică nu este cauzată în primul rând de tratamentul cu metformină.
- CHMP a considerat că publicațiile medicale au arătat că metformina în doze reduse poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu insuficiență renală moderată. În plus, studiile epidemiologice publicate indică faptul că metformina este frecvent utilizată în practica clinică la pacienții cu insuficiență renală moderată, în conformitate cu ghidurile clinice actuale, fără o creștere considerabilă a riscului de acidoză lactică sau a altor efecte secundare severe.
- CHMP a fost de părere că riscul de acidoză lactică poate fi minimizat la pacienții cu insuficiență renală moderată printr-o recomandare clară privind dozarea, prin monitorizarea suplimentară a valorilor GFR înainte și după tratament, respectiv prin avertismente și precauții actualizate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospect. În plus, activitățile de farmacovigilență de rutină vor fi extinse pentru a include o evaluare cumulativă și un chestionar pe tema cazurilor de acidoză lactică, care urmează să fie depuse în următoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranța.

## Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metformină rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru produsele care conțin metformină.