

## **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas**

### ***Conclusiones científicas***

La metformina, en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, está considerada la primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y su uso está ampliamente generalizado en la UE. Actualmente, el uso de la metformina en pacientes con insuficiencia renal no está armonizado en la UE y está contraindicado en pacientes en diferentes fases de insuficiencia renal moderada dependiendo del Estado miembro y del producto. En interés de la Unión, se considera conveniente reevaluar la adecuación de las recomendaciones actuales de los productos que contienen metformina en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada, teniendo en cuenta la información disponible sobre los riesgos de lactoacidosis. Estos pacientes constituyen una amplia franja de población que actualmente no tiene acceso a los beneficios de la metformina en la Unión.

Por lo tanto, el 25 de enero de 2016, los Países Bajos activaron un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitaron al CHMP que evaluase el impacto de las reservas mencionadas sobre la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen metformina, y que proporcionasen un dictamen sobre si se deben mantener, variar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización relevantes.

### ***Resumen general de la evaluación científica***

Han quedado demostrados los beneficios de la metformina en el tratamiento de la T2DM en pacientes con insuficiencia renal moderada en términos de reducción del riesgo cardiovascular y de mortalidad general. Además, el tratamiento con metformina reduce el deterioro posterior de la función renal y proporciona beneficios adicionales micro y macrovasculares significativos en esta población de pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes observados en relación con el uso de metformina en personas diabéticas son: trastornos gastrointestinales de leves a moderados, entre los que se incluyen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y disminución del apetito. Además de la lactoacidosis, el perfil de seguridad global de la metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada es similar al perfil de seguridad en pacientes con función renal normal.

El riesgo de lactoacidosis es muy raro en la práctica clínica, y en la mayoría de los casos solamente se constata en atención de urgencias. Además, aunque no cabe descartar la causalidad, lo más probable es que la lactoacidosis esté causada por otros factores distintos de la metformina.

En general, la metformina se ha utilizado de manera segura en pacientes con insuficiencia renal moderada a dosis reducidas sin provocar elevaciones significativas en plasma de metformina o de lactato. Además, las directrices clínicas recientes sobre el tratamiento de la T2DM recomiendan el uso de la metformina en la insuficiencia renal moderada. Dado que existe una relación clara entre la función renal y la exposición a la metformina, cabe concluir una recomendación de una dosis diaria de 2000 mg/día y de 1000 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada en las etapas 3a y 3b, respectivamente, a partir de los datos proporcionados.

Como conclusión, el posible riesgo elevado de lactoacidosis podría reducirse suficientemente en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG superior a 30 ml/min) con una clara recomendación de dosificación, control adicional de los niveles de IFG antes y durante el tratamiento, y advertencias y precauciones actualizadas en el RCP y el prospecto. Además, se ampliará la reducción rutinaria del riesgo para incluir una revisión acumulativa de la lactoacidosis en los informes periódicos de seguridad y un cuestionario específico.

Sobre la base de la revisión de todos los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metformina sigue siendo favorable, y se

recomienda modificar las autorizaciones de comercialización en lo referente al uso en la insuficiencia renal.

Considerando lo anterior, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metformina es favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto, conforme a lo descrito anteriormente.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metformina.
- El CHMP revisó la totalidad de los datos enviados por el TAC sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG 30-59 ml/min) con especial atención al riesgo de lactoacidosis.
- El CHMP consideró que existen pruebas procedentes de estudios clínicos y epidemiológicos que indican los beneficios del uso de los medicamentos que contienen metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG 30-59 ml/min).
- El CHMP consideró las pruebas procedentes de los estudios epidemiológicos, que han demostrado que la lactoacidosis es una condición muy infrecuente, que se produce con mayor frecuencia en pacientes con sepsis o enfermedad cardiorrespiratoria o renal aguda. Datos científicos recientes han concluido que las causas principales de la lactoacidosis son shock cardiogénico o hipovolémico, insuficiencia cardíaca grave, traumatismo grave y sepsis; por tanto, el tratamiento con metformina no es la causa principal de la lactoacidosis.
- El CHMP consideró que, con arreglo a lo publicado en la bibliografía médica, la metformina en dosis reducidas puede utilizarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, los estudios epidemiológicos publicados indican que la metformina se utiliza con frecuencia en la práctica clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada, como se indica en las directrices clínicas actuales, sin un marcado aumento del riesgo de lactoacidosis u otros efectos secundarios graves.
- El CHMP consideró que el riesgo de lactoacidosis puede minimizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada con una recomendación de dosificación clara, con un control adicional de los niveles de IFG antes y durante el tratamiento, y con advertencias y precauciones actualizadas en el Resumen de las Características del Producto (RCP) y en el prospecto. Además, las actividades de farmacovigilancia sistemática se ampliarán para incluir una revisión acumulativa y un cuestionario de seguimiento específico de los casos de lactoacidosis, que deben enviarse en informes periódicos de seguridad posteriores.

### **Dictamen del CHMP**

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen metformina sigue siendo favorable, sin perjuicio de las modificaciones en la información sobre el producto.

En consecuencia, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen metformina