



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2016. december 12.
EMA/868987/2016

A cukorbetegség kezelésében a metformin alkalmazását most kiterjesztették a közepesen csökkent vesefunkciójú betegekre is

Frissítették a kísérőiratokban a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó ajánlásokat

2016. október 13-án az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) arra a következtetésre jutott, hogy a metformin tartalmú gyógyszereket mostantól közepesen csökkent vesefunkciójú (GFR [glomerulus filtrációs ráta] = 30–59 ml/min) betegeknek is alkalmazni lehet a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére. Frissíteni fogják ezen készítmények kísérőiratait, hogy átdolgozzák a jelenlegi ellenjavallatot, és tájékoztatást adjanak a csökkent vesefunkciójú betegekre vonatkozó adagolásról, ellenőrzésről és óvintézkedésekről.

Az ajánlások a metformin tartalmú gyógyszerek EMA által végzett felülvizsgálatának eredményei voltak, amely azokat az aggályokat követte, hogy a jelenlegi tudományos bizonyítékok nem indokolják az ellenjavallatot közepesen csökkent vesefunkció esetén. Ezenfelül a jelenlegi kísérőiratok eltérnek az egyes országokban és készítmények esetében az EU-ban, és már nem felelnek meg a klinikai irányelveknek.

A metformin növelheti a laktát acidózisnak nevezett, ritka, de súlyos szövődmény kockázatát, amely akkor jelentkezik, amikor a természetes úton termelődő tejsav gyorsabban halmozódik fel a vérben, mint ahogy kiürülhetne. Jelenleg a kísérőiratokban az szerepel, hogy a metformin nem alkalmazható csökkent vesefunkciójú betegeknek, mivel ezeknél a betegeknek nagyobb a laktát acidózis kialakulásának kockázata, mert a vesék nem ürítik ki kellő hatékonysággal a metformint.

Ugyanakkor a tudományos szakirodalom, a klinikai adatok, az epidemiológiai vizsgálatok és az orvosi testületek klinikai irányelveinek vizsgálatát követően az EMA arra a következtetésre jutott, hogy a közepesen csökkent vesefunkciójú betegek csoportjának hasznára válhat a metformin alkalmazása. A világos adagolási javaslatok és a kezelés előtti és utáni ellenőrzés a potenciálisan fokozott kockázatok minimalizálását célozzák ezeknél a betegeknek. A súlyos mértékben csökkent vesefunkciójú betegekre vonatkozó ellenjavallat fennmarad (GFR < 30 ml/min).

A metformin tartalmú gyógyszereket forgalmazó vállalatokat arra kérik, hogy szorosan ellenőrizzék és elemezzék a jövőbeni laktát acidózis eseteket, és jelentsék ezeket a következő időszakos gyógyszerbiztonsági felülvizsgálatok során, hogy követni lehessen ezen mellékhatás gyakoriságának



minden változását. Frissíteni fogják a metformin tartalmú gyógyszerek kísérőiratait, hogy tartalmazzák ezeket az új ajánlásokat, és biztosítsák, hogy minden beteg ugyanazt a tanácsot kapja az EU-ban.

Tájékoztató a betegek számára

- A metformint önmagában vagy más gyógyszerekkel, valamint diétával és testmozgással együtt alkalmazzák a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére.
- Mostanáig a metformin tartalmú gyógyszereket nem javasolták közepesen vagy súlyosan csökkent vesefunkciójú betegek számára. Ez az ajánlás most megváltozott, hogy lehetővé váljon az alkalmazás a közepesen csökkent vesefunkciójú (GFR=30–59 ml/min) betegeknél. A metformin adagját a beteg vesefunkciója alapján kell meghatározni. Továbbra sem alkalmazhatók ezek a gyógyszerek súlyos mértékben csökkent vesefunkciójú (GFR < 30 ml/min) betegek esetében.
- A csökkent vesefunkciójú betegeknél magasabb lehet a laktát acidózis, a metformin tartalmú gyógyszerek ritka, de súlyos szövődményének kockázata, amelyet a vérben a tejsav felhalmozódása okoz. Azonban a csak közepesen csökkent vesefunkciójú betegek esetében a kockázat minimalizálható az adag gondos ellenőrzése és a beteg felügyelete révén, lehetővé téve ezáltal, hogy ezek a betegek is élvezhessék a gyógyszerek által nyújtott előnyöket.
- A dehidráció (a test folyadéktartalmának jelentős csökkenése) növeli a laktát acidózis kialakulásának kockázatát. Amennyiben Önél súlyos hányás, hasmenés vagy láz jelentkezik, hőségnek van kitéve, illetve a normálnál kevesebb folyadékot fogyaszt, akkor dehidrálódhat. Ezekben az esetekben egy rövid időre hagyja abba a metformin szedését, és forduljon kezelőorvosához további tanácsért.
- Amennyiben kérdései vagy aggályai merülnének fel a cukorbetegsége kezelésével vagy a vesefunkciójával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A metformin tartalmú gyógyszerek felülvizsgálata rámutatott, hogy azok már közepesen csökkent vesefunkciójú (GFR=30–59 ml/min) betegeknél is alkalmazhatók. GFR<30 ml/min esetén az alkalmazás továbbra is ellenjavallt. Meg kell határozni a GFR-t a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően legalább évente.
- A közepesen csökkent vesefunkciójú betegeknél csökkent dózis mérlegelendő a frissített kísérőiratokban szereplő adagolási javaslatoknak megfelelően. A kísérőiratok részletezik a laktát acidózis kockázati tényezőit is, amelyeket a kezelés előtt és alatt át kell tekinteni.
- Számos, metformin tartalmú, fix dózisos kombinációs készítmény kapható Európában (lásd alább). Ha ezeket a készítményeket csökkent vesefunkciójú betegeknél alkalmazzák, figyelembe kell venni a kombinációban található másik hatóanyaggal kapcsolatos korlátozásokat és hatékonyságot, a dózismódosítás megvalósíthatóságát és az individuális tabletták alkalmazásának alternatíváját.
- Egyes fix dózisos kombinációs készítmények továbbra sem javasoltak közepesen csökkent vesefunkciójú betegeknél, mivel a kombinációban található másik hatóanyag nem alkalmazható ezeknél a betegeknél. Például a dapagliflozin/metformin (Ebymect, Xigduo) nem javasolt GFR<60 ml/min esetén; a kanagliflozin/metformin (Vokanamet) és az empagliflozin/metformin (Synjardy) pedig nem javasolt GFR<45 ml/min esetén, és nem kezdhető meg GFR<60 ml/min esetén.

- Ezek a legújabb ajánlások a kísérőiratok harmonizációját fogják eredményezni a metformin csökkent vesefunkciójú betegeknél történő alkalmazásával és a laktát acidózissal kapcsolatosan az EU-ban.

Referenciák

A felülvizsgálat nagy számú vizsgálatból származó adatokat értékelt, köztük az alábbiakat:

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, Vol. 37 (8), p. 2218.

Inzucchi, S.E. et al.: Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*, 2014, Vol. 312, p. 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, Vol. 37 (8), p. 2291.

Roussel, R. et al.: Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*, 2010, Vol. 170, p. 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, Vol. 61, p. 1253.

További információk a gyógyszerről

A metformin egy önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban, a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer. A metformint diétával és testmozgással együtt a vércukorszint szabályozottságának javítására alkalmazzák. A csak metformint tartalmazó gyógyszereket az 1960-as évek óta engedélyezik nemzeti szinten az EU-ban, Glucophage és egyéb márkanevek alatt forgalmazva. Az alábbi, metformint és más antidiabetikumot kombinációban, egyazon tablettában tartalmazó gyógyszereket központilag engedélyezték az EMA-n keresztül: pioglitazon/metformin (Competact, Glubrava), dapagliflozin/metformin (Ebymect, Xigduo), szitagliptin/metformin (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptin/metformin (Jentadueto), szaxagliptin/metformin (Komboglyze), alogliptin/metformin (Vipdomet), kanagliflozin/metformin (Vokanamet), vildagliptin/metformin (Eucreas, Icandra, Zomarist) és empagliflozin/metformin (Synjardy). Ezenfelül a glibenklamid/metformin (Glucovance) kombinációt nemzeti szinten engedélyezték. A központilag engedélyezett gyógyszerekkel kapcsolatosan további információk [itt](#) találhatóak.

További információk az eljárásról

A metformin tartalmú gyógyszerek felülvizsgálata Hollandia kérelme alapján 2016. január 28-án kezdődött a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján.

A felülvizsgálatot az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP), az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben felelős bizottság végezte, amely elfogadta az Ügynökség véleményét. A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2016. december 12-én az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot adott ki.

Kapcsolatfelvétel sajtóreferensünkkel

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu