

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

### **Znanstveni zaključki**

Metformin, ki se jemlje samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili, velja za prvo izbiro pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in se v EU pogosto uporablja. Trenutno uporaba metformina pri bolnikih z ledvično okvaro po EU ni usklajena, saj je kontraindiciranost pri bolnikih z različnimi stopnjami zmerne ledvične okvare odvisna od države članice in zdravila. V interesu EU je, da se primernost trenutnih priporočil za zdravila, ki vsebujejo metformin, v zvezi z uporabo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ponovno ovrednoti, pri čemer je treba upoštevati razpoložljive informacije o tveganju za laktacidozo. Ti bolniki tvorijo veliko populacijo iz celotne EU, ki trenutno morda nima dostopa do metformina in njegovih koristi.

Zato je Nizozemska 25. januarja 2016 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, ter izda mnenje o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja**

Ugodni učinki metformina pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro so dokazani v smislu zmanjšanja kardiovaskularnega tveganja in smrtnosti iz vseh vzrokov. Poleg tega zdravljenje z metforminom upočasni nadaljnje slabšanje delovanja ledvic in tej populaciji bolnikov zagotavlja dodatne pomembne mikro- in makrovaskularne koristi.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v povezavi z uporabo metformina pri posameznikih s sladkorno boleznijo, so blagi do zmerni učinki na prebavila, vključno z drisko, slabostjo, bruhanjem, bolečinami v trebuhu in zmanjšanim tekom. Z izjemo laktacidoze je splošni varnostni profil metformina pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro podoben varnostnemu profilu pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Tveganje za laktacidozo je v klinični praksi zelo redko in so ga v večini primerov opazili le pri nujni medicinski oskrbi. Poleg tega so najverjetnejši vzrok laktacidoze drugi dejavniki in ne metformin, čeprav vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Na splošno se metformin v zmanjšanem odmerku pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro uporablja varno, ne da bi povzročal bistveno zvišanje ravni metformina ali laktata v plazmi. Poleg tega najnovejše klinične smernice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo uporabo metformina pri zmerni ledvični okvari. Ker obstaja jasna povezava med delovanjem ledvic in izpostavljenostjo metforminu, se lahko iz predloženih podatkov izpelje priporočilo za dnevni odmerek 2000 mg/dan za bolnike z zmerno ledvično okvaro stopnje 3a in 1000 mg/dan za bolnike z zmerno ledvično okvaro stopnje 3b.

Iz tega sledi, da se morebitno povečano tveganje za laktacidozo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR nad 30 ml/min) lahko v zadostni meri zmanjša z jasnimi priporočili za odmerjanje, dodatnim spremljanjem ravni GFR pred in med zdravljenjem ter s posodobljenimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo. Poleg tega bo rutinsko zmanjševanje tveganja vključevalo tudi kumulativni pregled laktacidoze v poročilih PSUR in temu namenjen vprašalnik.

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti ostaja razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, še naprej ugodno, priporoča pa se, da se dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z uporabo pri ledvični okvari spremenijo.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

## **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metformin;
- odbor CHMP je pregledal vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo metformin, za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR 30–59 ml/min), pri tem pa se je osredotočil na tveganje za laktacidozo;
- odbor CHMP je menil, da obstajajo dokazi iz kliničnih in epidemioloških študij, ki kažejo na ugodne učinke uporabe zdravil, ki vsebujejo metformin, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR 30–59 ml/min);
- odbor CHMP je obravnaval dokaze iz epidemioloških študij, ki so pokazali, da je laktacidoza zelo redko stanje, ki se najpogosteje pojavlja pri bolnikih z akutno ledvično ali kardiorespiratorno boleznijo ali sepso. Najnovejši znanstveni podatki kažejo, da so glavni vzroki za laktacidozo kardiogeni ali hipovolemični šok, hudo srčno popuščanje, huda travma in sepsa, zato zdravljenje z metforminom ni primarni vzrok za laktacidozo;
- odbor CHMP je menil, da objave v medicinski literaturi kažejo, da se metformin v zmanjšanem odmerku pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko varno uporablja. Poleg tega objavljene epidemiološke študije kažejo, da se metformin pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro v klinični praksi pogosto uporablja, kar odražajo tudi sedanje klinične smernice, ne da bi se bistveno povečalo tveganje za laktacidozo ali druge resne neželene učinke;
- odbor CHMP je menil, da se tveganje za laktacidozo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko zmanjša z jasnimi priporočili za odmerjanje, dodatnim spremljanjem ravni GFR pred in med zdravljenjem ter s posodobljenimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo. Poleg tega bodo redne farmakovigilančne dejavnosti zajemale tudi kumulativni pregled in namenski vprašalnik o nadaljnjem spremljanju primerov laktacidoze, ki bosta predložena v naslednjih poročilih PSUR.

## **Mnenje CHMP**

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metformin, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metformin.