



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 października 2016 r.
EMA/603690/2016

Zastosowanie metforminy w leczeniu cukrzycy zostało poszerzone o grupę pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

Zalecenia dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostały uaktualnione w drukach informacyjnych

Europejska Agencja Leków (The European Medicines Agency, EMA) uznała, że leki zawierające metforminę mogą być stosowane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego GFR =30–59 ml/min) w leczeniu cukrzycy typu 2. Druki informacyjne dla tych leków zostaną uaktualnione w celu zweryfikowania obecnych przeciwwskazań oraz przedstawienia danych o dawkach, monitorowaniu i środkach ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zalecenia te są następstwem dokonanego przez EMA przeglądu leków zawierających metforminę, wynikającego z obaw, że obecne dowody naukowe nie uzasadniają przeciwwskazania u pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek. Obecnie informacje dotyczące produktu różnią się w zależności od kraju i produktu w obrębie UE i nie są spójne z rekomendacjami klinicznymi.

Metformina może zwiększać ryzyko rzadkiego, lecz ciężkiego powikłania, zwanego kwasicą mleczanową, które występuje, gdy naturalnie wytwarzany kwas mlekowy gromadzi się we krwi szybciej niż może zostać z niej usunięty. Aktualna informacja dotycząca produktu podaje, że metformina nie może być stosowana u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ są oni narażeni na większe ryzyko powstawania kwasicy mleczanowej, a ich nerki nie są w stanie usuwać metforminy wystarczająco skutecznie.

Jednak po uwzględnieniu literatury naukowej, danych klinicznych, badań epidemiologicznych i rekomendacji klinicznych EMA uznała, że duża populacja pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek może odnieść korzyści ze stosowania metforminy. Wyraźne zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania przed leczeniem i w jego trakcie mają na celu zminimalizowanie zwiększonego ryzyka u tych pacjentów. Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min) pozostaje bez zmian.

Firmy, które zajmują się sprzedażą leków zawierających metforminę, będą musiały ściśle monitorować i analizować przypadki kwasicy mleczanowej i zgłaszać je podczas okresowych przeglądów bezpieczeństwa w celu wychwycenia jakichkolwiek zmian w częstotliwości występowania tego działania

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • Wielka Brytania

Numer

telefonu +44 (0)20 3660 6000

Nr faksu

+44 (0)20 3660 5555

W razie pytań prosimy o kontakt za pośrednictwem naszej strony www.ema.europa.eu/contact

Agencja Unii Europejskiej



niepożądanego. Druki informacyjne dotyczące produktów dla leków zawierających metforminę zostaną uaktualnione, tak aby znalazły się w nich nowe rekomendacje i aby te same zalecenia były przedstawiane wszystkim pacjentom w UE.

Informacja dla pacjenta

- W leczeniu cukrzycy typu 2 metformina może być stosowana jako jedyny lek lub w połączeniu z innymi lekami oraz z dietą i ćwiczeniami.
- Dotychczas leki zawierające metforminę nie były zalecane pacjentom z zaburzeniem czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Obecnie rekomendacje uległy zmianie i zezwalają na ich stosowanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR=30–59 ml/min). Dawka metforminy powinna być dostosowana w zależności od czynności nerek pacjenta. Leki te nadal nie mogą być stosowane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min).
- U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może wystąpić zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej – rzadko występującego, ale ciężkiego działania niepożądanego leków zawierających metforminę, wywołanego nagromadzeniem kwasu mlekowego we krwi. Jednak u pacjentów z jedynie umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ryzyko to może zostać zminimalizowane poprzez uważne dostosowanie dawki i monitorowanie, dzięki czemu pacjenci mogą odnosić korzyści, jakie daje leczenie tymi lekami.
- Odwodnienie (znaczna utrata płynów ustrojowych) zwiększa ryzyko powstania kwasicy mleczanowej. Do odwodnienia może dojść w przypadku nasilonych wymiotów, biegunki, gorączki, ekspozycji na wysokie temperatury lub dostarczania do organizmu płynów w ilościach mniejszych niż zwykle. Należy wówczas na krótko przerwać stosowanie metforminy i zwrócić się do lekarza po dalsze wskazówki.
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub obaw związanych z leczeniem cukrzycy lub czynnością nerek należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- Przegląd leków zawierających metforminę wykazał, że mogą one być stosowane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR=30–59 ml/min). Stosowanie u pacjentów z GFR<30 ml/min jest nadal przeciwwskazane. GFR powinien być oceniany przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku.
- Należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z zaleceniami dawkowania zawartymi w uaktualnionej informacji dotyczącej produktu. Druki informacyjne zawierają także czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej, które powinny być wzięte pod uwagę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
- W Europie dostępnych jest kilka leków złożonych w stałych dawkach zawierających metforminę (patrz poniżej). U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, którzy stosują te produkty, należy rozważyć ograniczenia i skuteczność w związku z dawką drugiej substancji aktywnej w produkcie, możliwość dostosowania dawki oraz alternatywne zastosowanie dwóch oddzielnych leków.
- Niektóre leki złożone w stałych dawkach nadal nie są rekomendowane u pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek, ponieważ druga substancja czynna w preparacie nie powinna być u nich stosowana. Na przykład zestaw dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xiduo) nie jest zalecany

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 powinny być wprowadzane do leczenia u pacjentów z GFR<60 ml/min.

- Skutkiem tych najnowszych rekomendacji będzie harmonizacja w UE druków informacyjnych odnośnie stosowania metforminy u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz środków ostrożności w zakresie kwasicy mleczanowej.

Piśmiennictwo

W przeglądzie wzięto pod uwagę dane z licznych badań, w tym:

Ekström, N. i wsp., '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' („Skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u 51675 pacjentów z cukrzycą typu 2 i różnym stopniem upośledzenia czynności nerek: badanie kohortowe ze szwedzkiego narodowego rejestru cukrzycy”), *BMJ Open*, 2012, 2:e001076.

Eppenga, W.L. i wsp., 'Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study' („Ryzyko kwasicy mleczanowej lub podwyższonego stężenia mleczanów u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek stosujących metforminę: Badanie kohortowe oparte na populacji”), *Diabetes Care*, 2014, Tom 37 (8), str. 2218.

Inzucchi, S.E. i wsp., 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review' („Metformina u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: przegląd systematyczny”), *JAMA*, 2014, Tom 312, str. 2668.

Richy, F.F. i wsp., 'Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study' („Częstość występowania kwasicy mleczanowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 z upośledzeniem czynności nerek i bez niego, leczonych metforminą: retrospektywne badanie kohortowe”), *Diabetes Care*, 2014, Tom 37 (8), str. 2291.

Roussel, R. i wsp., 'Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis' („Stosowanie metforminy, a śmiertelność wśród pacjentów z cukrzycą i zakrzepicą o podłożu miażdżycowym”), *Arch Intern Med*, 2010, Tom 170, str. 1892.

Salpeter, S.R. i wsp., 'Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus' („Ryzyko kwasicy mleczanowej ze skutkiem śmiertelnym i bez niego u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących metforminę”), *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD00296.

Solini, A. i wsp., 'Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study' („Wiek, zaburzenie czynności nerek, choroba krążenia i leczenie przeciwhiperglykemiczne u pacjentów z cukrzycą typu 2: wyniki włoskiego wieloośrodkowego badania dotyczącego niewydolności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych”), *J Am Geriatr Soc*, 2013, Tom 61, str. 1253.

Więcej informacji o leku

W leczeniu cukrzycy typu 2 metformina może być stosowana jako jedyny lek lub w połączeniu z innymi lekami oraz z dietą i ćwiczeniami. Metforminę stosuje się łącznie z dietą i ćwiczeniami, aby poprawić kontrolę stężenia glukozy (cukru) we krwi. Leki zawierające wyłącznie metforminę od lat 60. są rejestrowane w UE w procedurze narodowej i sprzedawane pod różnymi nazwami handlowymi, jak np. Glucophage. Następujące leki złożone zawierające w swoim składzie metforminę i inne leki przeciwcukrzycowe (w jednej tabletkce) zostały zarejestrowane centralnie przez EMA: pioglitazon/metformina (Competact, Glubrava), dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xigduo), sitagliptyna/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptyna/metformina (Jentaduetto), saksagliptyna/metformina (Komboglyze), alogliptyna/metformina (Vipdomet), kanagliflozyna/metformina (Vokanamet), wildagliptyna/metformina (Eucreas, Icandra, Zomarist) oraz empagliflozyna/metformina (Synjardy). Dodatkowo połączenie glibenklamidu i metforminy (Glucovance) zostało zarejestrowane w procedurze narodowej. Więcej informacji na temat leków zarejestrowanych w procedurze centralnej znajduje się [tutaj](#).

Więcej informacji na temat procedury

Przegląd leków zawierających metforminę rozpoczął się 28 stycznia 2016 r. na wniosek Holandii na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Przeglądu dokonał Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął opinię Agencji. Opinia CHMP zostanie teraz przekazana Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną, wiążącą prawnie decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich.

Kontakt do naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

Adres e-mail: press@ema.europa.eu