

## **Viðauki IV**

### **Vísindalegar niðurstöður**

### **Visindalegar niðurstöður**

Metformin, eitt eða ásamt öðrum lyfjum er álitid fyrsti valkostur við meðferð á sykursýki af gerð tvö og er víða notað í Evrópusambandinu. Nú um stundir er notkun á metformin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ekki samræmd í Evrópusambandinu, notkunin er frábent hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigum hjá sumum aðildarríkjum og lyfjum. Talið er að það sé í þágu Evrópusambandsins að endurmeta núverandi ráðleggingar um lyf, sem innihalda metformin, út frá notkun hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi með því að hafa hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um áhættu á mjólkursýrublóðsýringu. Slíkir sjúklingar eru stórt þýði sem eins og er hafa hugsanlega ekki aðgang að ávinningum af metformini í Evrópusambandinu.

25. janúar 2016 óskaði Holland því eftir málskoti samkvæmt 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB og óskaði eftir því að CHMP legði mat á áhrif sjónarmiðanna að ofan á jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá lyfjum sem innihalda metformin og gefa út álit um hvort viðhalda, breyta, fella niður tímabundið eða afturkalla ætti viðeigandi markaðsleyfi.

### **Almenn samantekt á vísindalegu mati**

Ávinningur af metformini við meðferð á sjúklingum með sykursýki af gerð tvö með meðallagi skerta nýrnastarfsemi birtist í því að áhætta á hjarta- og æðasjúkdómum minnkaði ásamt dauðsföllum af öllum orsökum. Auk þess hægir metformin meðferð á frekari skerðingu á nýrnavirkni og veitir mikilsháttar smáæða- og stóræðaávinning hjá þessu þýði sjúklinga.

Algengustu aukaverkanirnar, sem komu upp í tengslum við notkun á metformini hjá einstaklingum með sykursýki, eru vægar eða miðlungsmiklar í meltingarvegi, þar á meðal niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir og minnkuð matarlyst. Fyrir utan mjólkursýrublóðsýringu er almenna öryggismatið á metformin hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi svipað og öryggismatið hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Áhættan á mjólkursýrublóðsýringu er mjög sjaldgæf við klínískar meðferðir og kom meirihluti tilvika fram við bráðapjónustu. Auk þess, þó ekki sé hægt að útiloka orsakasamband þar á milli, eru aðrir þættir en metformin mun líklegri til þess að valda mjólkursýrublóðsýringu.

Almennt hefur metformin verið notað með öruggum hætti hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi í minnkuðum skömmtum án þess að það valdi mikilsháttar hækkunum á metformini eða laktati í plasma. Þess utan ráðleggja nýlegar klínískar viðmiðunarreglur við meðferð á sykursýki af gerð 2 notkun á metformini við meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Þar sem það er skýrt samband á milli nýrnastarfsemi og útsetningar á metformini má draga þá ályktun af fyrirliggjandi gögnum að ráðleggja megi dagsskammt upp á 2000 mg/dag hjá sjúklingum á stigi 3a og 1000 mg/dag hjá sjúklingum á stigi 3b með meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Niðurstaðan er sú að hægt sé að lágmarka aukna áhættu á mjólkursýrublóðsýringu með fullnægjandi hætti hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR hærra en 30 ml/mín) með skýrum skammtafyrirmælum, aukalegri vöktun á GFR gildum fyrir og á meðan meðferð stendur og uppfærðum varnaðarorðum og varúðarreglum í samantekt á eiginleikum lyfs og á fylgiseðli. Auk þess verður aukið við venjubundnu áhættuminnkunina svo undir hana falli einnig heildarskoðun á mjólkursýrublóðsýringu í PSUR og hnitmiðaður spurningalisti.

Á grundvelli skoðunar á fyrirliggjandi gögnum um öryggi og verkun liggur fyrir að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu lyfja, sem innihalda metformin, er hagkvæmt og er því ráðlagt að markaðsleyfunum sé breytt fyrir notkun við skerta nýrnastarfsemi.

Í ljósi framangreinds komst CHMP að þeirri niðurstöðu að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu lyfja, sem innihalda metformin, sé hagkvæmt ef breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin eins og lýst er að ofan.

## Rök fyrir álit CHMP

Þar sem

- CHMP hafði hliðsjón af málsmeðferðinni samkvæmt 31. grein tilskipunar 2001/83/EB fyrir lyf sem innihalda metformín.
- CHMP fór yfir öll gögn sem markaðsleyfishafar sendu inn um öryggi og verkun lyfja, sem innihalda metformín, við meðferð á sykursýki af gerð 2 hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín) með áherslu á áhættuna af mjólkursýrublóðsýringu.
- CHMP taldi að vísendingar úr klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum sýndu að ávinningur væri af notkun lyfja, sem innihalda metformín, hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín).
- CHMP hafði hliðsjón af vísendingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum en þær hafa sýnt að mjólkursýrublóðsýring sé mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem komi oftast fram hjá sjúklingum með bráðan nýrna- eða hjarta- og öndunarsjúkdóm eða blóðsýkingu. Nýlegar vísindalegar upplýsingar hafa sýnt fram á að helstu ástæður mjólkursýrublóðsýringar séu hjartalost eða lost vegna minnkaðs blóðmagns, alvarleg hjartabilun, alvarlegir áverkar og blóðsýking; því er metformínmeðferð ekki helsti orsakavaldur mjólkursýrublóðsýrings.
- CHMP taldi að útgefið efni á sviði læknisfræðinnar hafi sýnt að nota megí minnkaðan skammt af metformíni með öruggum hætti hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Auk þess gefa útgefna faraldsfræðilegar rannsóknir til kynna að metformín sé oft notað við klínískar meðferðir á sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi eins og birtist í núverandi klínískum viðmiðunarreglum án þess að marktæk aukning sé á áhættunni á mjólkursýrublóðsýringu eða öðrum alvarlegum aukaverkunum.
- CHMP var þeirrar skoðunar að hægt sé að lágmarka áhættuna á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með meðallagi skerta nýrnastarfsemi með skýrum skammtaráðleggingum, aukalegri vöktun á GFR gildum fyrir og við meðferð og uppfærðum varnaðarorðum og varúðarreglum í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli. Auk þess verður venjubundin lyfjagát aukin svo að hún innihaldi heildarskoðun og hnitmiðaðan spurningalista til eftirfylgni með mjólkursýrublóðsýringstilvikum sem senda skal með næstu PSUR.

## Álit CHMP

Í framhaldi af því telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum, sem innihalda metformín, sé áfram hagstætt ef breytingarnar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin.

Því ráðleggur CHMP að gerðar séu breytingar á skilmálum markaðsleyfis lyfja sem innihalda metformín