

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

### **Videnskabelige konklusioner**

Metformin, anvendt alene eller kombineret med andre lægemidler, anses for førstevalget til behandling af diabetes mellitus type 2 (T2DM) og har udbredt anvendelse i EU. På nuværende tidspunkt er anvendelse af metformin hos patienter med nyresvigt ikke harmoniseret i EU, idet det er kontraindiceret ved forskellige stadier af moderat nedsat nyrefunktion, alt efter medlemsstat og produkt. Det anses for at være i Unionens interesse at revurdere tilstrækkeligheden af de gældende anbefalinger for lægemidler, der indeholder metformin hvad angår anvendelse hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, når de foreliggende oplysninger om risikoen for laktatacidose tages i betragtning. Disse patienter udgør en stor population, der på nuværende tidspunkt ikke nødvendigvis i hele Unionen har adgang til fordelene ved metformin.

Den 25. januar 2016 indledte Nederlandene derfor en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkkeligheder for benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende metformin og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

### **Samlet resumé af den videnskabelige vurdering**

Metformins fordele til behandling af T2DM hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion er påvist i form af nedsat kardiovaskulær risiko og dødelighed af alle årsager. Behandling med metformin bremser desuden den videre forværring af nyrefunktionen og har betydelige mikro- og makrovaskulære fordele hos denne patientpopulation.

De hyppigste bivirkninger, der er iagttaget ved anvendelse af metformin hos personer med diabetes, er lette til moderate gastrointestinale hændelser, herunder diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter og nedsat appetit. Bortset fra laktatacidose svarer den overordnede sikkerhedsprofil af metformin hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion til sikkerhedsprofilen hos patienter med normal nyrefunktion.

Risikoen for laktatacidose er i klinisk praksis meget sjælden, og størstedelen af tilfældene er kun iagttaget hos akutte patienter. Skønt årsagssammenhæng ikke kan udelukkes, er andre faktorer end metformin de mest sandsynlige årsager til laktatacidose.

Overordnet er metformin ved reduceret dosis blevet anvendt risikofrit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion uden at medføre væsentligt forhøjet indhold af metformin eller laktat i plasma. I de seneste kliniske retningslinjer for behandling af T2DM anbefales desuden anvendelse af metformin ved moderat nedsat nyrefunktion. Da der er klar sammenhæng mellem nyrefunktion og eksponering for metformin, kan det af de forelagte data konkluderes, at der bør anbefales en dosering på 2 000 mg dagligt og 1 000 mg dagligt ved moderat nedsat nyrefunktion på henholdsvis stadium 3a og 3b.

Som konklusion kunne den mulige forhøjede risiko for laktatacidose minimeres tilstrækkeligt hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR over 30 ml/min) gennem en klar dosisanbefaling, ekstra overvågning af GFR før og under behandlingen, og ajourførte advarsler og forsigtighedsregler i produktresuméet og indlægssedlen. Den rutinemæssige risikominimering vil desuden blive udvidet med kumulativ gennemgang af laktatacidose i PSUR'erne og et målrettet spørgeskema.

Baseret på gennemgangen af alle foreliggende data om sikkerhed og virkning er benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder metformin fortsat positivt, og det anbefales at ændre markedsføringstilladelserne hvad angår anvendelsen ved nedsat nyrefunktion.

På ovenstående baggrund konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder metformin er positivt, forudsat at produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

## Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende metformin,
- CHMP gennemgik samtlige data, der var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne vedrørende sikkerheden og virkningen af lægemidler, der indeholder metformin til behandling af diabetes mellitus type 2 hos personer med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min) med fokus på risikoen for laktacidose,
- CHMP fandt, at kliniske og epidemiologiske undersøgelser giver evidens for fordelene ved at anvende lægemidler, der indeholder metformin hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min),
- CHMP gennemgik evidensen fra epidemiologiske undersøgelser, der har vist, at laktacidose er en meget sjælden tilstand, som oftest forekommer hos patienter med akut renal eller kardiorespiratorisk sygdom eller sepsis. Af nyere videnskabelige data er det konkluderet, at hovedårsagerne til laktacidose er kardiogent eller hypovolæmisk chok, svær hjersteinsufficiens, svære traumer og sepsis; laktacidose forårsages således ikke primært af metforminbehandling,
- CHMP fandt, at det i medicinske publikationer er påvist, at metformin i reduceret dosis kan anvendes sikkert hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Publicerede epidemiologiske undersøgelser tyder desuden på, at metformin i klinisk praksis ofte anvendes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion uden markant forhøjet risiko for laktacidose eller andre alvorlige bivirkninger, således som dette afspejles i gældende kliniske retningslinjer,
- CHMP var af den opfattelse, at risikoen for laktacidose kan minimeres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion gennem klare dosisanbefalinger, supplerende overvågning af GFR før og under behandlingen og ajourføring af advarsler og forsigtighedsregler i produktresuméet og indlægssedlen. Den rutinemæssige lægemiddelovervågning vil desuden blive udvidet med en kumulativ gennemgang og et målrettet opfølgende spørgeskema vedrørende tilfælde af laktacidose, som skal forelægges i efterfølgende PSUR'er.

## CHMP's udtalelse

CHMP finder følgende, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder metformin fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages ændringer af produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder metformin.