



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12. Dezember 2016
EMA/868987/2016

Anwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes nun auf Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ausgeweitet

Empfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in den Produktinformationen aktualisiert

Am 13. Oktober 2016 gelangte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu dem Schluss, dass metforminhaltige Arzneimittel nun bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (GFR [glomeruläre Filtrationsrate] = 30–59 ml/min) zur Behandlung von Diabetes Typ 2 angewendet werden können. Die Produktinformationen für diese Arzneimittel werden aktualisiert, wobei die derzeitigen Gegenanzeigen überarbeitet und Informationen zu Dosierung, Überwachung und Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung erteilt werden.

Die Empfehlungen sind das Ergebnis einer Überprüfung metforminhaltiger Arzneimittel durch die EMA aufgrund von Bedenken, dass die derzeitige wissenschaftliche Evidenz eine Gegenanzeige bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht rechtfertigt. Die aktuellen Produktinformationen unterscheiden sich in der EU auch je nach Land und Arzneimittel und stimmen nicht mehr mit den klinischen Leitlinien überein.

Metformin kann das Risiko einer seltenen, jedoch schweren Komplikation, der sogenannten Laktatazidose, erhöhen, die auftritt, wenn sich natürlich gebildete Milchsäure im Blut schneller anhäuft, als abgebaut werden kann. Derzeit steht in den Produktinformationen, dass Metformin bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht angewendet werden darf, da man der Auffassung ist, dass diese Patienten einem höheren Risiko der Entwicklung von Laktatazidose unterliegen, da ihre Nieren das Metformin nicht effizient genug ausscheiden können.

Allerdings gelangte die EMA unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur, klinischer Daten, epidemiologischer Studien und der klinischen Leitlinien medizinischer Einrichtungen zu dem Schluss, dass die große Population von Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung von der Anwendung von Metformin profitieren kann. Klare Dosierungsempfehlungen und eine Überwachung vor und während der Behandlung sollen ein mögliches erhöhtes Risiko bei diesen Patienten minimieren. Die Gegenanzeige für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung bleibt bestehen (GFR unter 30 ml/min).

Unternehmen, die metforminhaltige Arzneimittel in den Verkehr bringen, werden aufgefordert, künftige Fälle von Laktatazidose engmaschig zu überwachen und auszuwerten sowie darüber in den



kommenden regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten zu berichten, um Veränderungen bei der Häufigkeit dieser Nebenwirkung nachzuverfolgen. Die Produktinformationen von metforminhaltigen Arzneimitteln werden aktualisiert, um die neuen Empfehlungen widerzuspiegeln und sicherzustellen, dass alle Patienten in der EU den gleichen Rat erhalten.

Informationen für Patienten

- Metformin wird allein oder mit anderen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung zur Behandlung von Diabetes Typ 2 angewendet.
- Bisher wurden metforminhaltige Arzneimittel nicht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung empfohlen. Diese Empfehlung wurde nun dahin gehend geändert, dass deren Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (GFR=30–59 ml/min) zugelassen ist. Die jeweilige Dosis von Metformin sollte entsprechend der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden. Diese Arzneimittel sollten weiterhin nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (GFR unter 30 ml/min) angewendet werden.
- Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung können einem erhöhten Risiko einer Laktatazidose unterliegen; bei Laktatazidose handelt es sich um eine seltene, jedoch schwere Nebenwirkung metforminhaltiger Arzneimittel aufgrund einer Anhäufung von Milchsäure im Blut. Allerdings kann für Patienten mit nur mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ein Risiko durch eine sorgfältige Prüfung der Dosis und eine Überwachung minimiert werden, was es diesen Patienten ermöglicht, vom Nutzen dieser Arzneimittel zu profitieren.
- Dehydratation (bedeutender Flüssigkeitsverlust des Körpers) erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose. Wenn Sie an schwerem Erbrechen, Durchfall oder Fieber leiden, Hitze ausgesetzt sind oder weniger Flüssigkeit als normal zu sich nehmen, könnten sie dehydrieren. In diesen Fällen beenden Sie die Einnahme von Metformin für kurze Zeit und sprechen mit Ihrem Arzt, um weitere Anweisungen zu erhalten.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken bezüglich Ihrer Diabetes-Behandlung oder des Grades Ihrer Nierenfunktionsbeeinträchtigung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Apotheker.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Die Überprüfung metforminhaltiger Arzneimittel führte zu dem Schluss, dass sie nun bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (GFR=30–59 ml/min) angewendet werden können. Die Anwendung bei Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min ist weiterhin kontraindiziert. Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach mindestens einmal im Jahr beurteilt werden.
- Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollten reduzierte Dosen gemäß den Dosierungsempfehlungen in den aktualisierten Produktinformationen in Erwägung gezogen werden. Die Produktinformationen führen auch Risikofaktoren für Laktatazidose auf, die vor und während der Behandlung geprüft werden sollten.
- Es sind verschiedene Kombinationspräparate mit fester Dosierung, die Metformin enthalten, in Europa erhältlich (siehe unten). Wenn diese Arzneimittel bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung angewendet werden, sollten die Einschränkungen und die Wirksamkeit im Hinblick auf andere Wirkstoffe in der Kombination, die Umsetzbarkeit einer

Dosisanpassung sowie die alternative Anwendung separater Tabletten in Erwägung gezogen werden.

- Einige Kombinationspräparate mit fester Dosierung werden auch weiterhin nicht bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung empfohlen, da der andere Wirkstoff in der Kombination bei diesen Patienten nicht angewendet werden sollte. Zum Beispiel wird Dapagliflozin/Metformin (Ebymect, Xigduo) bei Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min nicht empfohlen; Canagliflozin/Metformin (Vokanamet) und Empagliflozin/Metformin (Synjardy) werden bei Patienten mit einer GFR unter 45 ml/min nicht empfohlen und eine Behandlung damit sollte bei Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min nicht begonnen werden.
- Diese neuesten Empfehlungen werden zu einer Harmonisierung der Produktinformationen zur Anwendung von Metformin bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung und den Vorsichtsmaßnahmen gegen Laktatazidose in der gesamten EU führen.

Literaturverzeichnis

Bei der Überprüfung wurden Daten aus einer großen Anzahl an Studien berücksichtigt, darunter:

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.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Metformin ist ein Arzneimittel, das allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Typ 2 angewendet wird. Metformin wird zusammen mit Diät und Bewegung zur verbesserten Einstellung der Blutglukosewerte (Blutzuckerwerte) angewendet. Arzneimittel, die nur Metformin enthalten, sind in der EU seit den 1960er-Jahren national zugelassen und als Glucophage und unter anderen Handelsnamen auf dem Markt erhältlich. Die folgenden Arzneimittel, die

Kombinationen aus Metformin und anderen Antidiabetika in der gleichen Tablette enthalten, wurden im zentralisierten Verfahren von der EMA zugelassen: Pioglitazon/Metformin (Competact, Glubrava), Dapagliflozin/Metformin (Ebymect, Xigduo), Sitagliptin/Metformin (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), Linagliptin/Metformin (Jentaduetto), Saxagliptin/Metformin (Komboglyze), Alogliptin/Metformin (Vipdomet), Canagliflozin/Metformin (Vokanamet), Vildagliptin/Metformin (Eucreas, Icandra, Zomarist) und Empagliflozin/Metformin (Synjardy). Darüber hinaus wurde die Kombination Glibenclamid/Metformin (Glucovance) national zugelassen. Weitere Informationen über die zentral zugelassenen Arzneimittel finden Sie [hier](#).

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung metforminhaltiger Arzneimittel wurde am 28. Januar 2016 auf Anfrage der Niederlande gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln verantwortlich ist, durchgeführt; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 12. Dezember 2016 eine endgültige rechtlich bindende Entscheidung erließ, die in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist.

[Kontaktdaten unserer Pressesprecherin](#)

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu