

## **ANHANG IV**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Metformin wird, allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, als Therapieoption erster Wahl zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) angesehen und in der EU verbreitet angewendet. Derzeit ist die Anwendung von Metformin bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der EU nicht harmonisiert, da sie bei Patienten mit verschiedenen Stadien mäßiger Niereninsuffizienz je nach Mitgliedstaat und Produkt kontraindiziert ist. Es liegt im Interesse der Europäischen Union, die Angemessenheit der derzeitigen Empfehlungen für Metformin enthaltende Produkte im Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz neu zu bewerten und dabei die verfügbaren Informationen zum Risiko einer Laktatazidose zu berücksichtigen. Diese Patienten bilden eine große Population, die aktuell möglicherweise nicht in der gesamten Europäischen Union Zugang zu den Vorteilen von Metformin hat.

Daher leiteten die Niederlande am 25. Januar 2016 eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und baten den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metformin enthaltenden Produkten zu beurteilen und ein Gutachten bezüglich der Frage abzugeben, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

## **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

Der Nutzen von Metformin bei der Behandlung von T2DM bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz wurde hinsichtlich der Reduzierung des kardiovaskulären Risikos und der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Darüber hinaus verlangsamt Metformin die weitere Verschlechterung der Nierenfunktion und bietet bei dieser Patientenpopulation weiteren signifikanten Nutzen für die kleinen und großen Blutgefäße.

Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Metformin bei Diabetespatienten beobachtet wurden, sind leichte bis mittelschwere, den Magen-Darm-Trakt betreffende Ereignisse wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und verminderter Appetit. Abgesehen von Laktatazidose ist das allgemeine Sicherheitsprofil von Metformin bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz dem Sicherheitsprofil von Patienten mit normaler Nierenfunktion ähnlich.

In der klinischen Praxis besteht nur ein sehr geringes Risiko einer Laktatazidose, und diese Nebenwirkung wird in den meisten Fällen nur im Rahmen der Notfallversorgung beobachtet. Darüber hinaus sind höchstwahrscheinlich andere Faktoren als Metformin die Ursache einer Laktatazidose, wenngleich eine Kausalität nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Allgemeinen wurde Metformin bisher bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz in reduzierten Dosen sicher angewendet, ohne signifikant erhöhte Metformin- oder Laktatspiegel im Plasma zu verursachen. Darüber hinaus wird in kürzlich herausgegebenen klinischen Leitlinien zur Behandlung von T2DM die Anwendung von Metformin bei mäßiger Niereninsuffizienz empfohlen. Da ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Exposition gegenüber Metformin besteht, kann aus den vorgelegten Daten für Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz der Stadien 3a und 3b eine Empfehlung für eine tägliche Dosis von 2 000 mg/Tag bzw. 1 000 mg/Tag abgeleitet werden.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das potenziell erhöhte Risiko einer Laktatazidose bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] über 30 ml/min) mit unmissverständlichen Dosierungsempfehlungen, einer zusätzlichen Überwachung der GFR vor und während der Behandlung und aktualisierten Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage ausreichend minimiert werden kann. Darüber hinaus wird die routinemäßige Risikominimierung um eine kumulative Prüfung des Themas Laktatazidose in den PSUR und um einen zielgerichteten Fragebogen erweitert.

Auf Grundlage der Prüfung aller verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metformin enthaltenden Arzneimitteln weiterhin positiv, und es wird eine Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Bezug auf die Anwendung bei Niereninsuffizienz empfohlen.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metformin enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vorstehend beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

### **Begründung für das Gutachten des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Metformin enthaltende Arzneimittel berücksichtigt.
- Der CHMP hat die gesamten von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Metformin enthaltenden Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) mit besonderem Augenmerk auf dem Risiko einer Laktatazidose geprüft.
- Der CHMP hat berücksichtigt, dass Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien vorliegen, die den Nutzen der Anwendung von Metformin enthaltenden Arzneimitteln bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) nahelegen.
- Der CHMP hat die Daten aus epidemiologischen Studien berücksichtigt, die gezeigt haben, dass Laktatazidose eine sehr seltene Erkrankung ist, die meist bei Patienten mit akuter renaler oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auftritt. Kürzlich gewonnene wissenschaftliche Daten gelangten zu der Schlussfolgerung, dass die Hauptursachen für Laktatazidose kardiogener oder hypovolämischer Schock, schwere Herzinsuffizienz, schweres Trauma und Sepsis sind; daher wird Laktatazidose nicht primär durch eine Behandlung mit Metformin verursacht.
- Der CHMP war der Auffassung, dass Publikationen in der medizinischen Fachliteratur gezeigt haben, dass Metformin in reduzierter Dosis bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz sicher angewendet werden kann. Darüber hinaus weisen veröffentlichte epidemiologische Studien darauf hin, dass Metformin in der klinischen Praxis häufig bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz angewendet wird, was sich in aktuellen klinischen Leitlinien widerspiegelt; dabei wird keine deutliche Steigerung des Risikos einer Laktatazidose oder anderer schwerer Nebenwirkungen beobachtet.
- Der CHMP war der Ansicht, dass das Risiko einer Laktatazidose bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz mit unmissverständlichen Dosierungsempfehlungen, einer zusätzlichen Überwachung der GFR vor und während der Behandlung und aktualisierten Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage minimiert werden kann. Darüber hinaus werden routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten um eine kumulative Prüfung und einen zielgerichteten Nachkontroll-Fragebogen zu Laktatazidose erweitert, die in nachfolgenden PSUR einzureichen sind.

### **Gutachten des CHMP**

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metformin enthaltenden Produkten vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation weiterhin für positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Metformin enthaltenden Produkten.