

12 december 2016
EMA/868987/2016

Het gebruik van metformine voor de behandeling van diabetes nu uitgebreid tot patiënten met een matig verminderde nierfunctie

Aanbevelingen voor patiënten met nierfunctiestoornis bijgewerkt in de productinformatie

Op 13 oktober 2016 concludeerde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) dat geneesmiddelen die metformine bevatten, nu kunnen worden gebruikt bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR [glomerulaire filtratiesnelheid] = 30–59 ml/min) voor de behandeling van diabetes type 2. De productinformatie voor deze geneesmiddelen zal worden bijgewerkt om de huidige contra-indicatie te herzien en informatie te geven over doses, controle en voorzorgsmaatregelen voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

De aanbevelingen waren het resultaat van een beoordeling van metformine bevattende geneesmiddelen, die het EMA had uitgevoerd naar aanleiding van bezorgdheid over het feit dat het huidige wetenschappelijke bewijs een contra-indicatie voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie niet rechtvaardigt. Bovendien verschilde de huidige productinformatie in de EU van land tot land en van product tot product, en is deze niet meer in overeenstemming met de klinische richtsnoeren.

Metformine kan leiden tot een groter risico op een zeldzame maar ernstige complicatie genaamd lactaatacidose, die optreedt wanneer natuurlijk geproduceerd melkzuur zich sneller in het bloed ophoopt dan het kan worden verwijderd. Momenteel wordt in de productinformatie aangegeven dat metformine niet mag worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie omdat deze patiënten geacht worden een groter risico op de ontwikkeling van lactaatacidose te lopen aangezien hun nieren metformine niet efficiënt genoeg verwijderen.

Na de wetenschappelijke literatuur, klinische gegevens, epidemiologische onderzoeken en klinische richtsnoeren van medische instanties te hebben overwogen, concludeerde het EMA echter dat de grote patiëntenpopulatie met een matig verminderde nierfunctie baat kan hebben bij het gebruik van metformine. Duidelijke doseringsaanbevelingen en controle vóór en tijdens de behandeling zijn erop gericht een mogelijk verhoogd risico bij deze patiënten tot een minimum te beperken. De contra-indicatie voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR minder dan 30 ml/min) blijft ongewijzigd.

Bedrijven die geneesmiddelen in de handel brengen die metformine bevatten, zal worden verzocht toekomstige gevallen van lactaatacidose nauwlettend te volgen en te analyseren en hiervan verslag te doen tijdens komende periodieke veiligheidsbeoordelingen om te kunnen reageren op veranderingen in de frequentie van deze bijwerking. De productinformatie voor geneesmiddelen die metformine bevatten, zal worden bijgewerkt om de nieuwe aanbevelingen weer te geven en ervoor te zorgen dat aan alle patiënten in de EU hetzelfde advies wordt gegeven.

Informatie voor patiënten

- Metformine wordt samen met dieet en lichaamsbeweging als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2.
- Tot nu toe werden geneesmiddelen die metformine bevatten niet aanbevolen voor patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie. Deze aanbeveling is nu gewijzigd om het gebruik ervan mogelijk te maken bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR = 30–59 ml/min). De dosis metformine dient naargelang van de nierfunctie van de patiënt te worden aangepast. Deze geneesmiddelen mogen nog steeds niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR minder dan 30 ml/min).
- Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen een verhoogd risico lopen op lactaatacidose, een zeldzame maar ernstige bijwerking van geneesmiddelen die metformine bevatten, veroorzaakt door een ophoping van melkzuur in het bloed. Voor patiënten met een slechts matig verminderde nierfunctie kan het risico tot een minimum worden beperkt door nauwkeurige dosiscontrole en monitoring, waardoor deze patiënten de voordelen van deze geneesmiddelen kunnen benutten.
- Dehydratie (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen) verhoogt het risico op de ontwikkeling van lactaatacidose. Indien u last hebt van braken, diarree of koorts, blootgesteld wordt aan hitte of minder vocht drinkt dan normaal, kunt u gedehydrateerd raken. In deze gevallen dient u tijdelijk te stoppen met het gebruik van metformine en voor verdere instructies contact op te nemen met uw arts.
- Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u vragen hebt of zich zorgen maakt over uw diabetesbehandeling of uw nierfunctieniveau.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Op basis van de beoordeling van geneesmiddelen die metformine bevatten, werd geconcludeerd dat deze middelen nu kunnen worden gebruikt bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (GFR = 30–59 ml/min). Het gebruik bij patiënten met GFR < 30 ml/min is nog steeds gecontra-indiceerd. De GFR moet vóór aanvang van de behandeling worden beoordeeld en daarna ten minste eenmaal per jaar.
- Lagere doses moeten worden overwogen voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie overeenkomstig de doseringsaanbevelingen in de bijgewerkte productinformatie. In de productinformatie worden ook risicofactoren voor lactaatacidose genoemd die vóór en tijdens de behandeling moeten worden beoordeeld.
- Er zijn verschillende vaste-dosiscombinatiemiddelen die metformine bevatten beschikbaar in Europa (zie hieronder). Indien deze producten worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, dienen de beperkingen en de werkzaamheid van de andere werkzame stoffen in het combinatiemiddel, de haalbaarheid van dosisaanpassing en de alternatieve toediening van afzonderlijke tabletten te worden overwogen.

- Sommige vaste-dosiscombinatiemiddelen worden nog steeds niet aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie omdat de andere werkzame stof in het combinatiemiddel niet mag worden gebruikt bij deze patiënten. Dapagliflozine/metformine (Ebymect, Xigduo) wordt bijvoorbeeld niet aanbevolen bij patiënten met GFR<60 ml/min; behandeling met canagliflozine/metformine (Vokanamet) of met empagliflozine/metformine (Synjardy) wordt niet aanbevolen bij patiënten met GFR<45 ml/min en mag niet worden gestart bij patiënten met GFR<60 ml/min.
- Deze laatste aanbevelingen zullen leiden tot harmonisatie van de productinformatie over het gebruik van metformine bij patiënten met een verminderde nierfunctie en de voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van lactaatacidose in de hele EU.

Literatuur

Bij de beoordeling werd gekeken naar gegevens uit een groot aantal onderzoeken, waaronder:

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, deel 37 (8), p. 2218.

Inzucchi, S.E. *et al.*, 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review', *JAMA*, 2014, deel 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, deel 37 (8), p. 2291.

Roussel, R. *et al.*, 'Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis', *Arch Intern Med*, 2010, deel 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, deel 61, p. 1253.

Meer over het geneesmiddel

Metformine is een geneesmiddel dat als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2. Metformine wordt samen met dieet en lichaamsbeweging gebruikt om de regulatie van de bloedglucosespiegel (bloedsuikerspiegel) te verbeteren. Geneesmiddelen die alleen metformine bevatten, zijn in de EU sinds de jaren zestig van de vorige eeuw op nationaal niveau toegelaten en worden in de handel gebracht als Glucophage en andere handelsnamen. De volgende geneesmiddelen die in eenzelfde tablet combinaties van metformine met andere geneesmiddelen tegen diabetes bevatten, zijn centraal toegelaten via het EMA: pioglitazon/metformine (Competact, Glubrava), dapagliflozine/metformine (Ebymect, Xigduo),

sitagliptine/metformine (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptine/metformine (Jentadueto), saxagliptine/metformine (Komboglyze), alogliptine/metformine (Vipdomet), canagliflozine/metformine (Vokanamet), vildagliptine/metformine (Eucreas, Icandra, Zomarist) en empagliflozine/metformine (Synjardy). Daarnaast is de combinatie glibenclamide/metformine (Glucovance) op nationaal niveau toegelaten. Zie [hier](#) voor verdere informatie over de centraal toegelaten geneesmiddelen.

Meer over de procedure

De beoordeling van geneesmiddelen die metformine bevatten, werd op 28 januari 2016 op verzoek van Nederland in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het advies van het EMA goedkeurde. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 12/12/2016 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.

Neem contact op met onze persvoorlichtster

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu