

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Metformin, alene eller i kombinasjon med andre legemidler anses som førstevalget for behandling av type 2 diabetes mellitus (T2DM), som også er utbredt brukt innen EU. For tiden er bruken av metformin hos pasienter med nyresvikt ikke samstemt gjennom EU, fordi det er kontraindikert for pasienter med forskjellige grader av moderat nyresvikt, avhengig av medlemland og produkt. Det anses som fordelaktig for Den europeiske union at nåværende anbefalinger for produkter som inneholder metformin vurderes på nytt med hensyn til bruk for pasienter med moderat nyresvikt, medregnet tilgjengelig informasjon om risikoen for laktacidose. Disse pasientene utgjør en stor pasientgruppe som for tiden ikke kan ha hatt tilgang til fordelene av metformin over hele unionen.

Den 25. januar 2016 innbragte derfor Nederland saken i henhold til artikkel 31 fra direktiv 2001/83/EF, og ba CHMP om å evaluere innvirkningen av ovennevnte bekymringer om nytte-risikoforholdet for produkter som inneholder metformin, og om å avgi en uttalelse om hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene skal opprettholdes, endres, suspenderes eller tilbaketrekkes.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen

Fordelene med metformin for behandling av T2DM hos pasienter med moderat nyresvikt har blitt påvist når det gjelder reduksjon i kardiovaskulær risiko og dødsfall av enhver grunn. I tillegg sakner metforminbehandling videre forverring av nyrefunksjon og gir mer signifikante mikro- og makrovaskulære fordeler for denne pasientgruppen.

De vanligste bivirkningene som observeres i sammenheng med bruk av metformin hos diabetikere er milde til moderate hendelser i fordøyelsessystemet, inkludert diaré, kvalme, oppkast, magesmerte og nedsatt appetitt. Utenom laktacidose er den generelle sikkerhetsprofilen for metformin hos pasienter med moderat nyresvikt lik sikkerhetsprofilen for pasienter med normal nyrefunksjon.

Risikoen for laktacidose er svært sjelden i klinisk praksis og i de fleste tilfeller observeres kun i akuttomsorg. I tillegg, selv om forårsakelse ikke kan utelukkes, er andre faktorer enn metformin de mest sannsynlige årsakene til laktacidose.

Totalt sett har metformin blitt brukt sikkert med pasienter som har moderat nyresvikt i reduserte doser, uten å forårsake betydelige forhøyelser i metformin eller melkeplasma. I tillegg anbefaler nylige kliniske retningslinjer om behandling av T2DM bruken av metformin for moderat nyresvikt. Da det er et tydelig forhold mellom nyrefunksjon og eksponering for metformin, kan en anbefalt daglig dose med 2000 mg/dag og 1000 mg/dag dose for pasienter med moderat nyresvikt, stadier 3a og 3b henholdsvis, fastslås fra angitt data.

I konklusjon kan mulig elevert risiko for laktacidose bli betydelig minimalisert for pasienter med moderat nyresvikt (GFR over 30 ml/min) med en tydelig doseanbefaling, ytterligere overvåking av GFR-nivåer før og under behandling, og oppdaterte advarsler og forholdsregler i SmPC og pakningsseddelen. I tillegg vil rutinemessig minimering av risiko bli utvidet til å omfatte en samlet gjennomgåelse av laktacidose i PSUR og en spesialisert spørreundersøkelse.

Basert på gjennomgangen av all tilgjengelig data om sikkerhet og effektivitet, er nytte-risikoforholdet for legemidler som inneholder metformin fortsatt fordelaktig, og det anbefales at markedsføringstillatelsene endres med hensyn til bruken ved nyresvikt.

På bakgrunn av ovenstående, har CHMP konkludert at nytte-risikoforholdet for legemidler som inneholder metformin er fordelaktig, forutsatt at produktinformasjonen endres som beskrevet over.

Begrunnelse for CHMPs vurdering

Ut fra følgende betraktninger:

- CHMP har vurdert prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EC for legemidler som inneholder metformin.
- CHMP har gjennomgått all data som er innlevert av MAH om sikkerhet og effektivitet av legemidler som inneholder metformin for behandlingen av type 2 diabetes mellitus hos personer med moderat nyresvikt (GFR 30-59 ml/min) med fokusering på risikoen for laktacidose.
- CHMP tok i betraktning at det er bevis fra kliniske og epidemiologiske studier som viser fordelene med bruken av legemidler som inneholder metformin hos pasienter med moderat nyresvikt (GFR 30-59 ml/min).
- CHMP vurderte bevis fra epidemiologiske studier som har vist at laktacidose er en svært sjelden tilstand som oftest oppstår i pasienter med akutt nyre- eller kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Nylig vitenskapelig data har konkludert at hovedårsakene til laktacidose er kardiogent eller hypovolemisk sjokk, alvorlig hjertesvikt, alvorlig traume og sepsis; derfor forårsakes ikke laktacidose primært av metforminbehandling.
- CHMP tok i betraktning at utgivelser i medisinsk litteratur har vist at metformin i en redusert dose kan brukes sikkert til pasienter som har moderat nyresvikt. I tillegg viser utgitte epidemiologiske studier at metformin ofte brukes i klinisk praksis til pasienter med moderat nyresvikt som reflekteres i gjeldende kliniske retningslinjer uten en merkbar økning i risikoen for laktacidose eller andre alvorlige bivirkninger.
- CHMP mener at risikoen for laktacidose kan minimaliseres i pasienter med moderat nyresvikt med tydelige doseanbefalinger, ytterligere overvåking av GFR-nivåer før og under behandling og oppdaterte advarsler og forholdsregler i sammendraget om produktkarakteristikker (SmPC) og pakningsseddelen (PS). I tillegg vil rutinemessige tiltak for farmakovigilans utvides til å omfatte en samlet gjennomgåelse og en spesialisert oppfølgende spørreundersøkelse om laktacidose tilfeller som skal innleveres i følgende PSUR-er.

CHMPs vurdering

CHMP konkluderer følgende at nytte-risikoforholdet for produkter som inneholder metformin er fordelaktig, med forbehold om endringene til produktinformasjonen.

Derfor anbefaler CHMP endringen til betingelsene for godkjenning av markedsføring for produkter som inneholder metformin.