

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Metformin, använt ensamt eller i kombination med andra läkemedel, anses vara förstahandsvalet vid behandling av typ 2-diabetes mellitus (T2DM) och har en omfattande användning inom EU. Användningen av metformin till patienter med njursvikt är för närvarande inte harmoniserad inom EU och är kontraindicerad för patienter med olika stadier av måttlig njursvikt allt efter medlemsstat och läkemedel. Det anses vara i EU:s intresse att ompröva korrektheten av de aktuella rekommendationerna för metformin-innehållande läkemedel vad gäller användningen till patienter med måttlig njursvikt, med hänsyn tagen till den tillgängliga informationen om risken för laktacidosis. Dessa patienter utgör en stor population som för tillfället kanske saknar tillgång till metformins fördelar i EU:s olika länder.

Den 25 januari 2016 inledde därför Nederländerna ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och uppmanade CHMP att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för metformin-innehållande läkemedel och att utfärda ett yttrande om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Nytan med metformin vid behandling av T2DM hos patienter med måttlig njursvikt har påvisats i form av minskad kardiovaskulär risk och dödlighet av alla orsaker. Metforminbehandlingen bromsar även in den ytterligare försämringen av njurfunktionen och ger ytterligare signifikanta mikro- och makrovaskulära fördelar i denna patientpopulation.

De vanligaste biverkningarna som setts i förbindelse med användningen av metformin hos enskilda personer med diabetes är lindriga till måttliga gastrointestinala händelser såsom diarré, illamående, kräkning, buksmärta och nedsatt aptit. Utöver laktacidosis har metformin en liknande total säkerhetsprofil hos patienter med måttlig njursvikt som säkerhetsprofilen hos patienter med normal njurfunktion.

Laktacidosis är en mycket sällsynt risk i klinisk praxis och ses i de allra flesta fall bara i akutvården. Även om ett orsakssamband inte kan uteslutas, är det snarare andra faktorer än metformin som är de troligaste orsakerna till laktacidosis.

Totalt sett har metformin haft en säker användning hos patienter med måttlig njursvikt vid reducerade doser utan att signifikanta förhöjningar av metformin eller laktat uppstått i plasma. I aktuella kliniska riktlinjer vid behandling av T2DM rekommenderas dessutom användning av metformin vid måttlig njursvikt. Eftersom det finns ett tydligt samband mellan njurfunktion och exponering för metformin, kan man av de tillhandahållna uppgifterna dra slutsatsen om en rekommendation för en daglig dos på 2000 mg/dag och en dos på 1000 mg/dag till patienter med måttlig njursvikt i stadierna 3a respektive 3b.

Sammanfattningsvis kan den eventuellt förhöjda risken för laktacidosis tillräckligt minimeras hos patienter med måttlig njursvikt (GFR över 30 ml/min) genom en tydlig doseringsrekommendation, utökad övervakning av GFR-nivåerna före och under behandlingen, samt uppdaterade varningar och försiktighetsåtgärder i produktresumén och bipacksedeln. Dessutom kommer den rutinmässiga riskminimeringen att utökas till att innefatta kumulativ granskning av laktacidosis i de periodiska säkerhetsrapporterna och ett målinriktat frågeformulär.

Baserat på granskningen av alla tillgängliga data om säkerhet och effekt är nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande metformin fortsatt gynnsamt och rekommenderas det att godkännandet för försäljning bör ändras för användning vid njursvikt.

Med tanke på ovanstående drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för metformin-innehållande läkemedel är gynnsamt förutsatt att ändringar enligt ovan införs i produktinformationen.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för metformin-innehållande läkemedel.
- CHMP granskade samtliga data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning om metformin-innehållande läkemedels säkerhet och effekt vid behandling av typ-2 diabetes mellitus hos patienter med måttlig njursvikt (GFR 30-59 ml/min) med ett fokus på risken för laktacidosis.
- CHMP ansåg att det fanns belägg från kliniska och epidemiologiska studier för nyttan av att använda metformin-innehållande läkemedel till patienter med måttlig njursvikt (GFR 30-59 ml/min).
- CHMP beaktade beläggen från epidemiologiska studier, som har visat att laktacidosis är ett mycket sällsynt tillstånd som oftast inträffar hos patienter med akut renal eller kardiorespiratorisk sjukdom eller sepsis. Aktuella vetenskapliga data har lett till slutsatsen att de främsta orsakerna till laktacidosis är kardiogen eller hypovolemisk chock, svår hjärtinsufficiens, allvarligt trauma och sepsis; laktacidosis orsakas därför inte främst av metformin-behandling.
- CHMP fann att publikationer i den medicinska litteraturen har visat att metformin vid reducerad dos kan användas på ett säkert sätt till patienter med måttlig njursvikt. Dessutom visar publicerade epidemiologiska studier att metformin ofta används i klinisk praxis till patienter med måttlig njursvikt i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer utan kraftig ökning av risken för laktacidosis eller andra allvarliga biverkningar.
- CHMP ansåg att risken för laktacidosis kan minimeras hos patienter med måttlig njursvikt genom tydliga doseringsrekommendationer, utökad övervakning av GFR-nivåerna före och under behandlingen, samt uppdaterade varningar och försiktighetsåtgärder i produktresumén och bipacksedeln. Dessutom kommer rutinmässiga åtgärder för säkerhetsövervakning att utökas till att innefatta en kumulativ granskning och ett målinriktat uppföljande frågeformulär om laktacidosisfall ska lämnas in i de efterföljande periodiska säkerhetsrapporterna.

CHMP:s yttrande

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för metformin-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av metformin-innehållande läkemedel.