

12 december 2016
EMA/868987/2016

Användning av metformin för behandling av diabetes har nu utökats till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Rekommendationerna för patienter med nedsatt njurfunktion uppdateras i produktinformationen

Den 13 oktober 2016 beslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) att metformin-innehållande läkemedel nu kan användas till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR [glomerulär filtreringshastighet] = 30–59 ml/min) för behandling av typ 2-diabetes. Produktinformationen till dessa läkemedel kommer att uppdateras för att ändra den nuvarande kontraindikationen och ge information om doser, övervakning och försiktighetsåtgärder för patienter med nedsatt njurfunktion.

Rekommendationerna var resultatet av EMA:s granskning av metformin-innehållande läkemedel efter betänkligheter om att aktuella vetenskapliga belägg inte motiverar en kontraindikation för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den nuvarande produktinformationen varierar dessutom mellan länderna och produkterna i EU och överensstämmer inte längre med de kliniska riktlinjerna.

Metformin kan öka risken för en sällsynt men allvarlig komplikation som kallas laktacidosis, vilken sker när naturligt producerad mjölksyra ansamlas i blodet fortare än den kan avlägsnas. För närvarande anger produktinformationen att metformin inte får ges till patienter med nedsatt njurfunktion eftersom dessa patienter anses löpa högre risk för att utveckla laktacidosis, till följd av att deras njurar inte avlägsnar metformin tillräckligt effektivt.

Efter att ha beaktat den vetenskapliga litteraturen, kliniska data, epidemiologiska studier och kliniska riktlinjer från läkemedelsorgan drog dock EMA slutsatsen att den stora patientpopulationen med måttligt nedsatt njurfunktion kan dra nytta av användningen av metformin. Tydliga doseringsrekommendationer och övervakning före och under behandlingen ska minimera en eventuell förhöjd risk för dessa patienter. Kontraindikationen för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion kommer att kvarstå (GFR under 30 ml/min).

Företag som marknadsför metformin-innehållande läkemedel kommer att uppmanas att noga övervaka och analysera framtida fall av laktacidosis och rapportera dessa under kommande periodiska säkerhetsgranskningar för att följa upp eventuella förändringar av biverkningsfrekvensen. Produktinformationen till metformin-innehållande läkemedel ska uppdateras för att återge de nya rekommendationerna och säkerställa att alla patienter i EU får samma råd.

Information till patienter

- Metformin används ensamt eller med andra läkemedel, tillsammans med kost och motion, för behandling av typ 2-diabetes.
- Metformin-läkemedel har hittills inte rekommenderats till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion. Denna rekommendation har nu ändrats så att de kan ges till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR=30–59 ml/min). Dosen av metformin ska anpassas efter patientens njurfunktion. Dessa läkemedel ska inte heller fortsättningsvis ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR under 30 ml/min).
- Patienter med nedsatt njurfunktion kan löpa högre risk för laktacidosis, en sällsynt men allvarlig biverkning till metformin-läkemedel som orsakas av ansamling av mjölksyra i blodet. För patienter med bara måttligt nedsatt njurfunktion kan dock den eventuella risken minimeras genom noggrann kontroll av dosen och övervakning, så att dessa patienter kan dra nytta av dessa läkemedel.
- Dehydrering (betydande förlust av kroppsvätska) ökar risken för utveckling av laktacidosis. Du kan bli dehydrerad vid allvarlig kräkning, diarré eller feber, eller om du utsätts för hetta eller dricker mindre vätska än normalt. I dessa fall ska du sluta ta metformin en kort tid och tala med din läkare för att få närmare anvisningar.
- Om du har några frågor eller är orolig över din diabetesbehandling eller njurfunktionsnivå, tala med din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

- I granskningen av metformin-innehållande läkemedel drogs slutsatsen att de nu kan ges till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR=30–59 ml/min). Användningen hos patienter med GFR<30 ml/min är fortsatt kontraindicerad. GFR ska bestämmas innan behandlingen inleds och minst en gång om året därefter.
- Sänkta doser ska övervägas för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion enligt doseringsrekommendationerna i den uppdaterade produktinformationen. I produktinformationen finns även utförliga riskfaktorer angivna för laktacidosis som bör gås igenom före och under behandlingen.
- Det finns flera kombinationsprodukter med fast dos som innehåller metformin i Europa (se nedan). Om dessa produkter ges till patienter med nedsatt njurfunktion bör man överväga restriktioner och effekten för de övriga aktiva substanserna i kombinationen, liksom möjligheten till dosjustering och alternativet att använda enskilda tabletter.
- Vissa kombinationsprodukter med fast dos rekommenderas fortfarande inte till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av att den andra aktiva substansen i kombinationen inte bör ges till dessa patienter. Som exempel rekommenderas inte dapagliflozin/metformin (Ebymect, Xigduo) till patienter med GFR<60 ml/min; kanagliflozin/metformin (Vokanamet), och empagliflozin/metformin (Synjardy) rekommenderas inte till patienter med GFR<45 ml/min och bör inte sättas in till patienter med GFR<60 ml/min.
- De sista rekommendationerna kommer att leda till att produktinformationen harmoniseras vad gäller användning av metformin till patienter med nedsatt njurfunktion samt försiktighetsåtgärderna för laktacidosis inom hela EU.

Referensdokument

Vid granskningen undersöktes data från ett stort antal studier, däribland:

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.

Mer om läkemedlet

Metformin är ett läkemedel som används ensamt eller i kombination med andra läkemedel för behandling av typ 2-diabetes. Metformin används tillsammans med kost och motion för att förbättra kontrollen av blodsockernivåerna. Läkemedel som innehåller metformin ensamt har varit nationellt godkända inom EU sedan 1960-talet, och har marknadsförts som Glucophage och andra produktnamn. Följande läkemedel som innehåller kombinationer av metformin och andra diabetesläkemedel i samma tablett har godkänts centralt genom EMA: pioglitazon/metformin (Competact, Glubrava), dapagliflozin/metformin (Ebymect, Xigduo), sitagliptin/metformin (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptin/metformin (Jentadueto), saxagliptin/metformin (Komboglyze), alogliptin/metformin (Vipdomet), kanagliflozin/metformin (Vokanamet), vildagliptin/metformin (Eucreas, Icandra, Zomarist) samt empagliflozin/metformin (Synjardy). Dessutom har kombinationen glibenklamid/metformin (Glucovance) godkänts nationellt. För mer information om de centralt godkända läkemedlen, se [här](#).

Mer om förfarandet

Granskningen av metformin-innehållande läkemedel inleddes den 28 januari 2016 på begäran av Nederländerna, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Granskningen genomfördes av kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor som rör läkemedel avsedda för människor. Kommittén antog EMA:s yttrande. CHMP:s yttrande översändes

till Europeiska kommissionen, som 2016-12-12 utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i alla EU:s medlemsländer.

Kontakta vår pressekreterare

Monika Benstetter

Tfn: +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu