

## **Liite II**

### **Tieteelliset päätelmät**

### ***Tieteelliset päätelmät***

Metformiinia sellaisenaan tai yhdistettynä muihin lääkeaineisiin käytetään ensisijaisena hoitona tyypin 2 diabetes mellituksessa (T2DM). Sitä käytetään laajasti EU:ssa. Tällä hetkellä metformiinin käyttöä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole yhdenmukaistettu EU:ssa, ja se on vasta-aiheinen kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla taudin eri vaiheissa jäsenvaltiosta ja valmistesta riippuen. On unionin edun mukaista arvioida uudelleen nykyisten metformiinia sisältäviä tuotteita koskevien suositusten sopivuus siltä osin, miten niitä voidaan antaa kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot maitohappoasidoosin riskistä. Nämä potilaat muodostavat unionissa laajan potilasryhmän, joka ei tällä hetkellä ehkä hyödy metformiinista.

Alankomaat käynnisti tämän vuoksi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 25. tammikuuta 2016. Se pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskitasapainoon ja antamaan lausunnon, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

### ***Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista***

Metformiinin hyöty tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on osoitettu sydän- ja verisuonitautien riskin ja yleisen kuolleisuusriskin pienenemisen osalta. Lisäksi metformiini hidastaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja siitä on myös merkitsevää hyötyä mikro- ja makrovaskulaarisairauksien hoidossa tässä potilasryhmässä.

Yleisimmin havaittuja sivuvaikutuksia, kun metformiinia käytetään diabeetikkojen hoitoon, ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet, kuten ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Maitohappoasidoosia lukuun ottamatta metformiinin turvallisuusprofiili kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla vastaa sen turvallisuusprofiilia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maitohappoasidoosi on kliinisessä käytännössä hyvin harvinainen, ja suurin osa tapauksista on havaittu vain päivystyksessä. Lisäksi maitohappoasidoosia aiheuttavat metformiinin sijaan todennäköisemmin muut tekijät, joskaan kausaalisuutta ei voida täysin sulkea pois.

Yleisesti ottaen metformiinia on käytetty turvallisesti kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla pienempinä annoksina ilman, että metformiinin tai laktaatin määrä kasvaa merkitsevästi plasmassa. Lisäksi tyypin 2 diabetes mellituksen viimeaikaisissa hoitosuosituksissa metformiinin käyttöä suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Koska metformiinille altistumisen ja munuaisten toiminnan välillä on selkeä yhteys, päivittäistä annostusta koskeva suositus on toimitettujen tietojen mukaan 2 000 mg/päivä ja 1 000 mg/päivä 3 a ja 3 b asteen kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä.

Lopuksi mahdollisesti kasvanutta maitohappoasidoosin riskiä voidaan minimoida riittävästi kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (GFR yli 30 ml/min) selkeillä annostussuosituksilla, GFR-tasojen lisäseurannalla ennen hoitoa ja sen aikana sekä päivittämällä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia. Rutiininomaisen riskinminimoinnin lisäksi määräaikaisiin turvallisuusraportteihin (PSUR) ja kohdennettuun kyselylomakkeeseen tulisi sisällyttää maitohappoasidoosin kumulatiivinen arviointi.

Kaikkien metformiinin turvallisuudesta ja tehosta saatavilla olevien tietojen perusteella metformiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista. Myyntilupia suositellaan muutettavan munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidon osalta.

Edellä esitetyn perusteella CHMP katsoi, että metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset.

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (CHMP) aloitti metformiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (GFR 30–59 ml/min) keskittyen erityisesti maitohappoasidoosin riskiin.
- Komitea katsoi, että kliinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista saatu näyttö osoittaa metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (GFR 30–59 ml/min).
- Komitea arvioi epidemiologisista tutkimuksista saadun näytön, joka on osoittanut, että maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen tila, jota esiintyy useimmiten akuutista munuaissairaudesta tai kardiorespiratorisesta sairaudesta tai sepsiksestä kärsivillä potilailla. Viimeaikainen tieteellinen tieto osoittaa, että maitohappoasidoosin pääasialliset aiheuttajat ovat kardiogeeninen sokki, vakava sydämen vajaatoiminta, vakavat vammat ja sepsis, joten metformiinihoito ei ole maitohappoasidoosin ensisijainen aiheuttaja.
- Komitea katsoi, että julkaisut lääketieteellisessä kirjallisuudessa osoittavat, että metformiinia voidaan pienennettynä annoksena käyttää turvallisesti kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Lisäksi julkaistut epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että metformiinia käytetään kliinisessä käytännössä usein kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, kuten nykyisistä hoito-ohjeista on havaittavissa, ilman maitohappoasidoosin vaaran tai muiden vakavien haittavaikutusten merkittävää lisääntymistä.
- CHMP katsoi, että maitohappoasidoosin vaara voidaan minimoida kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla selkeillä annostussuosituksilla, GFR-tasojen lisäseurannalla ennen hoitoa ja sen aikana sekä päivittämällä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia. Lisäksi rutiinomaisia lääkevalvontatoimia laajennetaan siten, että vastaisuudessa määrääkäsisiin turvallisuusraportteihin (PSUR) ja kohdennettuun seurantakyselylomakkeeseen olisi sisällytettävä maitohappoasidoosin kumulatiivinen arviointi

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja muutetaan.