

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La metformina, da sola o in combinazione con altri medicinali, è considerata la prima scelta per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ed è ampiamente usata nell'UE. Attualmente l'uso della metformina nei pazienti con insufficienza renale non è armonizzato in tutta l'UE, poiché è controindicato nei pazienti con diversi stadi di insufficienza renale moderata a seconda dello Stato membro e del prodotto. È considerato nell'interesse dell'Unione che l'adeguatezza delle attuali raccomandazioni per i medicinali contenenti metformina sia rivalutata per quanto riguarda l'uso nei pazienti con insufficienza renale moderata, tenendo conto delle informazioni disponibili sul rischio di acidosi lattica. Questi pazienti formano un'ampia popolazione che attualmente potrebbe non avere accesso ai benefici della metformina nell'UE.

Il 25 gennaio 2016, i Paesi Bassi hanno quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al CHMP di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metformina e di emettere un parere sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Sintesi generale della valutazione scientifica

I benefici della metformina nel trattamento del diabete di tipo 2 nei pazienti con moderata insufficienza renale sono stati dimostrati in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e di mortalità generale. Inoltre, il trattamento con metformina rallenta l'ulteriore deterioramento della funzione renale e fornisce significativi benefici aggiuntivi a livello micro e macrovascolare in questa popolazione di pazienti.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati in associazione all'uso di metformina nei soggetti diabetici sono eventi gastrointestinali da lievi a moderati quali diarrea, nausea, vomito, dolore addominale e diminuzione dell'appetito. A parte l'acidosi lattica, il profilo di sicurezza complessivo della metformina nei pazienti con insufficienza renale moderata è simile al profilo di sicurezza nei pazienti con funzione renale normale.

Il rischio di acidosi lattica è molto raro nella pratica clinica e nella maggior parte dei casi si osserva solo nelle cure d'emergenza. Inoltre, anche se la causalità non può essere esclusa, è più probabile che siano altri fattori le cause di acidosi lattica anziché la metformina.

Nel complesso, la metformina è stata usata in modo sicuro nei pazienti con insufficienza renale moderata a dosi ridotte senza provocare un aumento significativo della metformina o del lattato plasmatico. Inoltre, le recenti linee guida cliniche sul trattamento del diabete di tipo 2 raccomandano l'uso di metformina nell'insufficienza renale moderata. Poiché esiste una relazione chiara tra la funzione renale e l'esposizione alla metformina, dai dati forniti è possibile giungere alla conclusione di una raccomandazione per una dose giornaliera di 2 000 mg/die e 1 000 mg/die in pazienti con insufficienza renale moderata in stadi 3a e 3b, rispettivamente.

In conclusione, il possibile rischio elevato di acidosi lattica potrebbe essere sufficientemente minimizzato nei pazienti con insufficienza renale moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata, GFR, superiore a 30 ml/min) con una raccomandazione di dosaggio chiara, un ulteriore controllo dei livelli di GFR prima e durante il trattamento e un aggiornamento delle avvertenze e delle precauzioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo. Inoltre, la minimizzazione del rischio di routine sarà estesa per includere la revisione cumulativa dell'acidosi lattica nei PSUR e un questionario mirato.

Sulla base della revisione di tutti i dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia, il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metformina rimane favorevole e si raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio riguardo all'uso in caso di insufficienza renale.

Alla luce di quanto sopra, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole per i medicinali contenenti metformina, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, come sopra descritto.

Motivi del parere del CHMP

considerando quanto segue:

- Il CHMP ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metformina.
- Il CHMP ha esaminato la totalità dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali contenenti metformina per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 nei soggetti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 ml/min), concentrandosi in particolare sul rischio di acidosi lattica.
- Il CHMP ha considerato che prove tratte da studi clinici ed epidemiologici indicano i benefici dell'uso dei medicinali contenenti metformina nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 ml/min).
- Il CHMP ha preso in considerazione le prove tratte da studi epidemiologici, che hanno dimostrato che l'acidosi lattica è una condizione molto rara che si verifica più spesso nei pazienti con malattia renale o cardiorespiratoria acuta o sepsi. I recenti dati scientifici hanno concluso che le principali cause di acidosi lattica sono lo shock cardiogeno o ipovolemico, grave insufficienza cardiaca, traumi gravi e sepsi; l'acidosi lattica pertanto non è principalmente causata da un trattamento con metformina.
- Il CHMP ha ritenuto che le pubblicazioni nell'ambito della letteratura medica abbiano dimostrato che la metformina a dosi ridotte possa essere utilizzata nei pazienti con insufficienza renale moderata. Inoltre, gli studi epidemiologici pubblicati indicano che la metformina è spesso utilizzata nella pratica clinica nei pazienti con insufficienza renale moderata, come rispecchiato nelle linee guida cliniche attuali senza un marcato aumento del rischio di acidosi lattica o altri gravi effetti collaterali.
- Il CHMP era del parere che il rischio di acidosi lattica possa essere minimizzato nei pazienti con insufficienza renale moderata con raccomandazioni di dosaggio chiare, un ulteriore controllo dei livelli di GFR prima e durante il trattamento e l'aggiornamento delle avvertenze e delle precauzioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo. Inoltre, le attività di farmacovigilanza di routine saranno estese per includere una revisione cumulativa e un questionario mirato di follow-up sui casi di acidosi lattica, da presentare nei PSUR successivi.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischio/beneficio per i medicinali contenenti metformina resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti metformina.