



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 de dezembro de 2016
EMA/868987/2016

Utilização de metformina no tratamento da diabetes é alargada a doentes com função renal moderadamente reduzida

Recomendações para doentes com insuficiência renal atualizadas na informação do medicamento

Em 13 de outubro de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que os medicamentos que contêm metformina podem ser utilizados em doentes com função renal moderadamente reduzida (TFG [taxa de filtração glomerular] = 30–59 ml/min) para o tratamento da diabetes tipo 2. A informação do medicamento referente a estes medicamentos será atualizada a fim de rever a contraindicação atual e incluir informações sobre doses, monitorização e precauções a observar em doentes com função renal reduzida.

As recomendações resultaram de uma revisão realizada pela EMA aos medicamentos que contêm metformina, na sequência de questões relativas ao facto de as evidências científicas atuais não justificarem uma contraindicação em doentes com função renal moderadamente reduzida. Além disso, a atual informação do medicamento varia entre países e medicamentos dentro da UE, já não sendo consistente com as normas de orientação clínica.

A metformina pode aumentar o risco de uma complicação rara, embora grave, denominada acidose láctica, a qual ocorre quando a acumulação de ácido láctico produzido naturalmente no sangue é mais rápida do que a respetiva eliminação. Atualmente, a informação do medicamento indica que a metformina está contraindicada em doentes com função renal reduzida porque se considera que estes doentes apresentam um risco mais elevado de desenvolverem acidose láctica, uma vez que os seus rins não eliminam a metformina de forma suficientemente eficiente.

No entanto, após avaliar a literatura científica, dados clínicos, estudos epidemiológicos e normas de orientação clínica de organismos médicos, a EMA concluiu que a grande população de doentes com função renal moderadamente reduzida pode beneficiar do uso de metformina. As recomendações posológicas exatas e a monitorização antes e durante o tratamento visam minimizar qualquer risco aumentado possível nestes doentes. Será mantida a contraindicação para os doentes com função renal gravemente reduzida (TFG inferior a 30 ml/min).

Será solicitado às empresas que comercializam medicamentos que contêm metformina que vigiem atentamente e analisem casos futuros de acidose láctica e os notifiquem durante as próximas revisões de segurança, no sentido de garantir o acompanhamento de quaisquer mudanças na frequência deste



efeito secundário. A informação do medicamento dos medicamentos que contêm metformina será atualizada para refletir as novas recomendações e para garantir que os mesmos conselhos são transmitidos a todos os doentes na UE.

Informações para os doentes

- A metformina é utilizada isoladamente ou em associação com outros medicamentos, em combinação com dieta e exercício físico, para o tratamento da diabetes tipo 2.
- Até à data, os medicamentos que contêm metformina não estavam recomendados em doentes com redução moderada a grave da função renal. Esta recomendação foi agora alterada de forma a permitir a sua utilização em doentes com função renal moderadamente reduzida (TFG = 30–59 ml/min). A dose de metformina deve ser adaptada conforme a função renal do doente. Estes medicamentos continuam contraindicados em doentes com função renal gravemente reduzida (TFG inferior a 30 ml/min).
- Os doentes com função renal reduzida podem ter um risco maior de desenvolverem acidose láctica, um efeito secundário raro, embora grave, dos medicamentos que contêm metformina, que se deve a uma acumulação de ácido láctico no sangue. No entanto, nos doentes que apresentam apenas uma função renal moderadamente reduzida, o risco pode ser minimizado através de uma verificação cuidadosa da dose e de monitorização, permitindo que estes doentes obtenham os benefícios que estes medicamentos podem proporcionar.
- A desidratação (perda significativa de fluidos corporais) aumenta o risco de acidose láctica. Poderá ficar desidratado se tiver vômitos, diarreia ou febre graves, se estiver exposto ao calor ou beber menos líquidos do que o normal. Nestes casos, pare de tomar metformina por um curto período e peça instruções ao seu médico.
- Caso tenha alguma questão ou dúvida sobre o seu tratamento para a diabetes ou sobre o seu nível de função renal, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Informações para os profissionais de saúde

- A revisão dos medicamentos que contêm metformina concluiu que os mesmos podem ser utilizados em doentes com função renal moderadamente reduzida (TFG = 30–59 ml/min). A contraindicação de uso em doentes com TFG <30 ml/min mantém-se. A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, posteriormente, pelo menos uma vez por ano.
- Deve ser considerada a utilização de doses reduzidas em doentes com função renal moderadamente reduzida de acordo com as recomendações posológicas constantes da informação do medicamento atualizada. A informação do medicamento também fornece informações sobre os fatores de risco da acidose láctica, os quais devem ser revistos antes e durante o tratamento.
- Estão disponíveis na Europa vários medicamentos de dose fixa que contêm metformina em associação com outra substância (ver abaixo). Se estes medicamentos forem utilizados em doentes com função renal reduzida, devem ser consideradas as restrições e a eficácia relativamente à outra substância ativa da associação, a viabilidade de ajuste da dose e a alternativa de utilização de comprimidos separados.
- Alguns medicamentos de associação de dose fixa continuam contraindicados em doentes com função renal moderadamente reduzida, uma vez que a outra substância ativa na associação não deve ser utilizada nestes doentes. Por exemplo, a associação dapagliflozina/metformina (Ebymect,

Xigduo) não é recomendada em doentes com TFG <60 ml/min; as associações canagliflozina/metformina (Vokanamet) e empagliflozina/metformina (Synjardy) não são recomendadas em doentes com TFG <45 ml/min e não devem ser iniciadas em doentes com TFG <60 ml/min.

- Estas últimas recomendações permitirão a harmonização, a nível da UE, da informação do medicamento no que se refere ao uso de metformina em doentes com função renal reduzida e às precauções a observar quanto ao risco de acidose láctica.

Bibliografia

A revisão analisou os dados obtidos em diversos estudos, incluindo:

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.

Informações adicionais sobre o medicamento

A metformina é um medicamento utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes tipo 2. A metformina é utilizada em conjunto com dieta e exercício físico para melhorar o controlo dos níveis de glicose (açúcar) no sangue. Os medicamentos que contêm apenas metformina foram autorizados por procedimentos nacionais na UE desde a década de 1960 e comercializados com o nome de Glucophage e outros nomes comerciais. Os medicamentos seguintes que contêm, no mesmo comprimido, associações de metformina com outros medicamentos para a diabetes foram autorizados por procedimentos centralizados através da EMA: pioglitazona/metformina (Competact, Glubrava), dapagliflozina/metformina (Ebymect, Xigduo), sitagliptina/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptina/metformina (Jentaduet), saxagliptina/metformina (Komboglyze), alogliptina/metformina (Vipdomet), canagliflozina/metformina (Vokanamet), vildagliptina/metformina (Eucreas, Icandra, Zomarist) e empagliflozina/metformina (Synjardy). Além

disso, a associação glibenclamida/metformina (Glucovance) foi autorizada por procedimentos nacionais. Para mais informações sobre os medicamentos autorizados por procedimentos centralizados, clique [aqui](#).

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm metformina foi iniciada em 28 de janeiro de 2016, a pedido dos Países Baixos, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A revisão foi efetuada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer da Agência. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 12 de dezembro de 2016.

[Contactar a nossa assessora de imprensa](#)

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Endereço eletrónico: press@ema.europa.eu