



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 dicembre 2016
EMA/868987/2016

Estensione dell'uso di metformina per il trattamento del diabete a pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta

Aggiornamento delle raccomandazioni delle informazioni sul prodotto relative ai pazienti con danno renale

Il 13 ottobre 2016 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha deciso che i medicinali contenenti metformina possono ora essere utilizzati nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR [tasso di filtrazione glomerulare] = 30–59 ml/min) per il trattamento del diabete di tipo 2. Le informazioni sul prodotto di tali medicinali saranno aggiornate al fine di rivedere la controindicazione corrente e fornire informazioni su dosaggi, monitoraggio e precauzioni nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Le raccomandazioni costituiscono l'esito di una revisione condotta dall'EMA sui medicinali contenenti metformina a seguito di segnalazioni secondo cui le attuali prove scientifiche non giustificano una controindicazione nei pazienti con riduzione moderata della funzionalità renale. Inoltre, le informazioni sul prodotto attuali variano tra i diversi paesi e prodotti all'interno dell'UE e non sono più coerenti con le linee guida cliniche.

La metformina può aumentare il rischio di una complicanza rara ma grave chiamata acidosi lattica, che si verifica quando l'acido lattico prodotto naturalmente si accumula nel sangue più velocemente di quanto possa essere eliminato. Attualmente le informazioni sul prodotto specificano che la metformina non deve essere utilizzata in pazienti con funzionalità renale ridotta, poiché si ritiene che siano soggetti a un rischio più elevato di sviluppare acidosi lattica, dal momento che i loro reni non eliminano la metformina in maniera abbastanza efficiente.

Tuttavia, dopo avere esaminato letteratura scientifica, dati clinici, studi epidemiologici e linee guida cliniche provenienti da enti medici, l'EMA è giunta alla conclusione che la vasta popolazione di pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta possa beneficiare dell'uso di metformina. Le chiare raccomandazioni di dosaggio e il monitoraggio prima e durante il trattamento hanno l'obiettivo di ridurre al minimo un possibile aumento del rischio in questi pazienti. Verrà conservata la controindicazione per i pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (GFR inferiore a 30 ml/min).

Alle ditte che commercializzano medicinali contenenti metformina sarà richiesto di controllare e analizzare attentamente i futuri casi di acidosi lattica e di segnalarli nelle successive revisioni periodiche della sicurezza, affinché sia possibile monitorare eventuali variazioni della frequenza di



questo effetto indesiderato. Le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti metformina verranno aggiornate in modo da rispecchiare le nuove raccomandazioni e assicurare che siano fornite le stesse indicazioni a tutti i pazienti dell'UE.

Informazioni per i pazienti

- La metformina è usata da sola o con altri medicinali, unitamente a dieta ed esercizio fisico, per il trattamento del diabete di tipo 2.
- Fino a oggi i medicinali contenenti metformina non sono stati raccomandati per pazienti con riduzione della funzionalità renale da moderata a grave. Questa raccomandazione è ora cambiata, in modo da consentirne l'utilizzo nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR=30–59 ml/min). Il dosaggio di metformina deve essere regolato a seconda della funzionalità renale del paziente. Questi medicinali non devono comunque essere utilizzati nei pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (GFR inferiore a 30 ml/min).
- I pazienti con funzionalità renale ridotta possono presentare un rischio più elevato di acidosi lattica, un effetto indesiderato, raro ma grave, dei medicinali contenenti metformina, causato dall'accumulo di acido lattico nel sangue. Tuttavia, per i pazienti con funzionalità renale solo moderatamente ridotta, l'eventuale rischio può essere ridotto al minimo grazie a un attento controllo del dosaggio e al monitoraggio, consentendo a questi pazienti di godere dei benefici che i medicinali in questione sono in grado di fornire.
- La disidratazione (perdita significativa di fluidi corporei) aumenta il rischio di sviluppare acidosi lattica. Si può incorrere nella disidratazione se si verificano episodi gravi di vomito, diarrea o febbre, se ci si espone a fonti di calore o si assumono meno liquidi rispetto al normale. In questi casi, interrompere l'assunzione di metformina per un breve periodo di tempo e rivolgersi al medico per ulteriori istruzioni.
- Per domande o dubbi in relazione al trattamento per il diabete o al livello di funzionalità renale, rivolgersi al medico, all'infermiere o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- A seguito della revisione relativa ai medicinali contenenti metformina si è concluso che questi possono ora essere utilizzati nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR=30–59 ml/min). L'uso in pazienti con GFR<30 ml/min è tuttora controindicato. Il GFR deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, almeno una volta l'anno.
- Per i pazienti con riduzione moderata della funzionalità renale si deve valutare l'opportunità di somministrare dosi più basse, in base alle raccomandazioni di dosaggio fornite nelle informazioni sul prodotto aggiornate. Le informazioni sul prodotto precisano anche i fattori di rischio relativi all'acidosi lattica, che devono essere riesaminati prima e durante il trattamento.
- In Europa sono disponibili diversi prodotti con combinazione a dose fissa contenenti metformina (vedere sotto). Se questi medicinali vengono utilizzati in pazienti con funzionalità renale ridotta, devono essere prese in considerazione le restrizioni e l'efficacia relative all'altro principio attivo presente nella combinazione, la fattibilità dell'adeguamento della dose e la possibilità alternativa di usare singole compresse.
- Alcuni prodotti con combinazione a dose fissa sono tuttora non raccomandati nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta perché l'altro principio attivo presente nella

combinazione non deve essere utilizzato in tali pazienti. Ad esempio, dapagliflozin/metformina (Ebymect, Xigduo) non è raccomandato nei pazienti con GFR<60 ml/min; canagliflozin/metformina (Vokanamet) e empagliflozin/metformina (Synjardy) non sono raccomandati nei pazienti con GFR<45 ml/min e non devono essere iniziati in pazienti con GFR<60 ml/min.

- Alla luce delle più recenti raccomandazioni le informazioni sul prodotto saranno armonizzate per quanto concerne l'uso di metformina nei pazienti con funzionalità renale ridotta e le precauzioni da adottare per l'acidosi lattica in tutta l'UE.

Riferimenti bibliografici

La revisione ha considerato dati tratti da numerosi studi, tra cui:

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.

Ulteriori informazioni sul medicinale

La metformina è un medicinale usato da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2. Viene utilizzata insieme alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo dei livelli di glucosio (zucchero) nel sangue. Nell'UE i medicinali contenenti solo metformina sono autorizzati a livello nazionale dagli anni Sessanta, commercializzati come Glucophage e con altre denominazioni. I seguenti medicinali contenenti combinazioni di metformina con altri medicinali antidiabetici nella stessa compressa sono stati autorizzati mediante procedura centralizzata attraverso l'EMA: pioglitazone/metformina (Competact, Glubrava), dapagliflozin/metformina (Ebymect, Xigduo), sitagliptin/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptin/metformina (Jentadueto), saxagliptin/metformina (Komboglyze), alogliptin/metformina (Vipdomet), canagliflozin/metformina (Vokanamet), vildagliptin/metformina (Eucreas, Icandra, Zomarist) e empagliflozin/metformina (Synjardy). Inoltre, la combinazione glibenclamide/metformina (Glucovance) è stata autorizzata a

livello nazionale. Ulteriori informazioni sui medicinali autorizzati con procedura centralizzata sono disponibili [qui](#).

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione relativa ai medicinali contenenti metformina è stata avviata il 28 gennaio 2016 su richiesta dei Paesi Bassi, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata condotta dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 12/12/2016 ha emesso una decisione definitiva, giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

[Per contattare il nostro addetto stampa](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu