



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 Ottobre 2016  
EMA/603690/2016

## Uso della metformina nel trattamento del diabete ora esteso ai pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta

Aggiornate le informazioni del prodotto in merito alle raccomandazioni per i pazienti con insufficienza renale

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di metformina possono ora essere utilizzati in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR [velocità di filtrazione glomerulare] = 30–59 ml/min) nel trattamento del diabete di tipo 2. Le informazioni del prodotto di tali medicinali saranno aggiornate per rivedere l'attuale controindicazione e fornire informazioni in merito alle dosi, al monitoraggio e alle precauzioni da adottare in pazienti con funzionalità renale ridotta.

Le raccomandazioni sono il risultato di una revisione dei medicinali a base di metformina condotta dall'EMA, a seguito di dubbi che le attuali evidenze scientifiche non giustificassero una controindicazione nei pazienti con riduzione moderata della funzionalità renale. Le informazioni del prodotto in vigore inoltre variano da Paese a Paese e da prodotto a prodotto nell'UE, e non sono più in linea con le linee guida cliniche.

La metformina può aumentare il rischio di una rara ma grave complicanza chiamata acidosi lattica, che si verifica quando l'acido lattico, sottoprodotto naturale dell'organismo, si accumula nel sangue più velocemente di quanto possa essere eliminato. Attualmente le informazioni del prodotto riportano che la metformina non deve essere utilizzata in pazienti con ridotta funzionalità renale perché questi sono considerati a più alto rischio di sviluppare acidosi lattica, dal momento che i reni non rimuovono abbastanza efficacemente la metformina dall'organismo.

Tuttavia, dopo aver esaminato la letteratura scientifica, i dati clinici, gli studi epidemiologici e le linee guida cliniche di associazioni di medici, l'EMA ha concluso che l'ampia popolazione di pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta può trarre beneficio dall'uso di metformina. Le chiare raccomandazioni sui dosaggi e il monitoraggio prima e durante il trattamento hanno l'obiettivo di ridurre al minimo un possibile aumento del rischio in questi pazienti. La controindicazione per i pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta sarà mantenuta (GFR inferiore a 30 ml/min).

Alle aziende che commercializzano i medicinali a base di metformina sarà richiesto l'attento monitoraggio e l'analisi dei casi futuri di acidosi lattica, e di riportare gli stessi nelle successive revisioni di sicurezza, al fine di esaminare ogni possibile modifica della frequenza di insorgenza di questo effetto indesiderato. Le informazioni del prodotto dei medicinali a base di metformina saranno aggiornate per riflettere le nuove raccomandazioni e per garantire uniformità per tutti i pazienti dell'UE.

---

## Informazioni per i pazienti

- La metformina è utilizzata, da sola o in combinazione con altri farmaci, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, per il trattamento del diabete di tipo 2.
- Fino ad oggi, i medicinali a base di metformina non erano raccomandati in pazienti affetti da riduzione della funzionalità renale da moderata a grave. Questa raccomandazione è stata ora modificata per consentire il loro utilizzo in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR = 30-59 ml/min). La dose di metformina deve essere adattata a seconda della funzionalità renale del paziente. Questi farmaci non devono tuttora essere utilizzati in pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (GFR inferiore a 30 ml / min).
- I pazienti con ridotta funzionalità renale possono essere a più alto rischio di manifestare acidosi lattica, un raro ma grave effetto indesiderato dei medicinali a base di metformina, causata da accumulo di acido lattico nel sangue. Tuttavia, per i pazienti con funzionalità renale solo moderatamente ridotta, il rischio può essere minimizzato da un attento controllo del dosaggio e dal monitoraggio, permettendo così a questi pazienti di beneficiare di tali medicinali.
- La disidratazione (significativa perdita di liquidi corporei) aumenta il rischio di sviluppare acidosi lattica. Se manifesta vomito, diarrea o febbre gravi, è esposto al caldo, o beve meno liquidi del normale, si potrebbe disidratare. In questi casi, interrompa l'assunzione di metformina per un breve periodo di tempo e parli con il suo medico per ulteriori istruzioni.
- In caso di dubbi o perplessità circa il suo trattamento del diabete, o il suo livello di funzionalità renale, ne parli con il medico, con l'infermiere o con il farmacista.

## Informazioni per gli operatori sanitari

- La revisione dei medicinali a base di metformina ha portato alle conclusioni che questi possono ora essere utilizzati in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (GFR = 30-59 ml/min). L'uso in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min è tuttora controindicato. La GFR deve essere valutata prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, almeno una volta l'anno.
- Nei i pazienti con moderata riduzione della funzionalità renale devono essere prese in considerazione dosi ridotte, in base alle raccomandazioni di dosaggio fornite nelle informazioni del prodotto aggiornate. Le informazioni del prodotto forniscono dettagli anche sui fattori di rischio per l'acidosi lattica, che devono essere riesaminati prima e durante il trattamento.
- Sono disponibili in Europa alcuni prodotti medicinali a base di metformina in combinazione fissa (vedere sotto). Se questi medicinali vengono utilizzati in pazienti con ridotta funzionalità renale devono essere considerate le restrizioni e l'efficacia riguardanti l'altro principio attivo della combinazione, la fattibilità di aggiustamento della dose e l'alternativa di utilizzare compresse singole.
- Alcuni prodotti medicinali in combinazione a dose fissa non sono ancora raccomandati nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta, perché l'altro principio attivo della 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 deve essere iniziato nei pazienti con GFR <60 ml/min.

- A seguito di queste ultime raccomandazioni vi sarà un'armonizzazione delle informazioni del prodotto nell'UE sull'utilizzo di metformina nei pazienti con funzionalità renale ridotta, e sulle precauzioni da adottare per l'acidosi lattica.

## Riferimenti

La revisione ha preso in considerazione dati da un ampio numero di studi, inclusi i seguenti:

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.

---

## Maggiori informazioni sul medicinale

La metformina è un medicinale usato da solo o in combinazione con altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2. La metformina viene utilizzata, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo dei livelli di glucosio (zucchero) nel sangue. I medicinali a base di metformina da sola sono stati autorizzati con procedure nazionali nell'UE dagli anni sessanta, e commercializzati con il nome di Glucophage e altri nomi commerciali. I seguenti medicinali a base di metformina in combinazione con altri antidiabetici nella stessa compressa sono stati autorizzati nell'UE dall'EMA tramite procedure centralizzate: pioglitazone/metformina (Competact, Glubrava), dapagliflozin/metformina (Ebymect, Xigduo), sitagliptin/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptin/metformina (Jentaduetto), 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. Per ulteriori informazioni sui medicinali autorizzati con procedura centralizzata vedere [qui](#).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La rivalutazione dei medicinali a base di metformina è stata avviata il 28 gennaio 2016 su richiesta dell'Olanda, ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE.

La rivalutazione è stata effettuata dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato l'opinione finale dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, la quale emetterà una decisione legalmente vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.