



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 décembre 2016
EMA/868987/2016

L'utilisation de la metformine dans le traitement du diabète s'étend désormais aux patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée

Mise à jour des recommandations relatives aux patients souffrant d'une insuffisance rénale dans les informations sur le produit

Le 13 octobre 2016, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que les médicaments contenant de la metformine peuvent désormais être utilisés chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée [DFG (débit de filtration glomérulaire) = 30–59 ml/min] pour le traitement du diabète de type 2. Les informations sur le produit relatives à ces médicaments seront mises à jour afin de modifier la contre-indication qui y figure et de fournir des informations en matière de posologie, de surveillance et de précautions à prendre chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Ces recommandations ont été formulées à l'issue d'une réévaluation par l'EMA des médicaments contenant de la metformine, faisant suite à des préoccupations quant au fait que les données scientifiques actuelles ne prouvent pas l'existence d'une contre-indication chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée. Les informations sur le produit actuelles varient également selon les pays et les produits au sein de l'UE et ne sont plus conformes aux directives cliniques.

La metformine peut accroître le risque d'apparition d'une complication rare, mais grave, appelée acidose lactique, qui survient lorsque l'acide lactique naturellement produit s'accumule dans le sang à un rythme plus rapide que la capacité d'élimination. Actuellement, les informations sur le produit précisent que la metformine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale car ceux-ci sont considérés comme étant davantage exposés au risque d'acidose lactique, leurs reins ne parvenant pas à éliminer la metformine de manière suffisamment efficace.

Toutefois, après examen de la littérature scientifique, de données cliniques, d'études épidémiologiques et des directives cliniques des organismes médicaux, l'EMA a conclu que la vaste population de patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée pouvait tirer profit de l'utilisation de la metformine. Les recommandations claires en matière de posologie et de surveillance avant et après le traitement visent à minimiser la possibilité d'un risque accru chez ces patients. La contre-indication chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30 ml/min) est maintenue.

Les sociétés qui commercialisent des médicaments contenant de la metformine seront tenues de surveiller attentivement et d'analyser les futurs cas d'acidose lactique et de les signaler lors d'un prochain rapport périodique de sécurité, et ce afin d'assurer le suivi de toute évolution de la fréquence



de cet effet indésirable. Les informations sur le produit relatives aux médicaments contenant de la metformine seront mises à jour afin de refléter les nouvelles recommandations et de veiller à ce que tous les patients de l'UE bénéficient des mêmes conseils.

Informations à l'usage des patients

- La metformine est utilisée seule ou avec d'autres médicaments, en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique, dans le traitement du diabète de type 2.
- Jusqu'à présent, les médicaments contenant de la metformine étaient déconseillés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère. Cette recommandation a désormais été modifiée pour permettre leur utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG = 30–59 ml/min). La dose de metformine doit être adaptée selon la fonction rénale du patient. L'utilisation de ces médicaments reste interdite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30 ml/min).
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale peuvent être exposés à un risque plus élevé d'acidose lactique, un effet indésirable rare, mais grave, des médicaments contenant de la metformine, provoqué par l'accumulation d'acide lactique dans le sang. Toutefois, chez les patients ne présentant qu'une insuffisance rénale modérée, le risque peut être minimisé grâce à une vérification minutieuse de la posologie et une surveillance attentive. Ces patients pourront ainsi profiter des effets bénéfiques de ces médicaments.
- La déshydratation (perte importante de liquides corporels) augmente le risque d'apparition d'une acidose lactique. En cas de vomissements, de diarrhée ou de fièvre sévères, d'exposition à la chaleur ou d'ingestion réduite de liquides, vous pouvez être déshydraté. Dans ce cas, arrêtez la prise de metformine pendant une courte période et parlez-en avec votre médecin.
- En cas de question ou de doute à propos de votre traitement contre le diabète ou du niveau de votre fonction rénale, parlez-en avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Informations à l'usage des professionnels de la santé

- La réévaluation des médicaments contenant de la metformine a permis de conclure que ceux-ci peuvent désormais être utilisés chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG = 30–59 ml/min). L'utilisation chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/min reste contre-indiquée. Le DFG doit être déterminé avant l'initiation du traitement et au moins une fois par an par la suite.
- L'administration de doses réduites doit être envisagée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée, conformément aux recommandations en matière de posologie fournies dans les informations sur le produit mises à jour. Les informations sur le produit détaillent également les facteurs de risque relatifs à l'acidose lactique qui doivent être vérifiés avant et durant le traitement.
- Plusieurs produits d'association à dose fixe contenant de la metformine sont disponibles en Europe (voir ci-dessous). Si ces produits sont administrés à des patients souffrant d'une insuffisance rénale, il convient d'examiner les restrictions et l'efficacité de l'autre principe actif de l'association, la faisabilité de l'ajustement de la dose et la possibilité d'utiliser des comprimés séparés.
- Certains produits d'association à dose fixe ne sont toujours pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée car l'autre principe actif de l'association ne doit pas

être utilisé chez ces patients. Par exemple, la dapagliflozine/metformine (Ebymect, Xigduo) n'est pas recommandée chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min; la canagliflozine/metformine (Vokanamet) et l'empagliflozine/metformine (Synjardy) sont déconseillées chez les patients dont le DFG est inférieur à 45 ml/min et ne doivent pas être utilisées chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

- Ces dernières recommandations permettront l'harmonisation dans l'UE des informations sur le produit relatives à l'utilisation de la metformine chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et aux précautions à prendre concernant le risque d'acidose lactique.

Références

La réévaluation a pris en compte les données de nombreuses études, notamment :

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.

Informations complémentaires concernant le médicament

La metformine est un médicament utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour traiter le diabète de type 2. Elle est utilisée en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle des taux de glucose (sucre) dans le sang. Des médicaments contenant uniquement de la metformine sont autorisés dans l'UE depuis les années 1960; ils sont commercialisés sous le nom de Glucophage et d'autres noms commerciaux. Les médicaments suivants contenant, dans un même comprimé, une association de metformine et d'autres médicaments contre le diabète ont été autorisés de manière centralisée par l'intermédiaire de l'EMA: pioglitazone/metformine (Competact, Glubrava), dapagliflozine/metformine (Ebymect, Xigduo), sitagliptine/metformine (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia), linagliptine/metformine (Jentaducto), saxagliptine/metformine (Komboglyze), alogliptine/metformine (Vipdomet), canagliflozine/metformine

(Vokanamet), vildagliptin/metformine (Eucreas, Icandra, Zomarist) et empagliflozine/metformine (Synjardy). En outre, l'association glibenclamide/metformine (Glucovance) a été autorisée au niveau national. Pour obtenir de plus amples informations au sujet des médicaments autorisés par l'intermédiaire d'une procédure centralisée, cliquez [ici](#).

Informations complémentaires concernant la procédure

La réévaluation des médicaments contenant de la metformine a été initiée le 28 janvier 2016 à la demande des Pays-Bas, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

L'examen a été mené par le comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE le 12 décembre 2016.

Contactez notre attachée de presse

Monika Benstetter

Tél.: +44 (0)20 3660 8427

Courriel: press@ema.europa.eu