

MODIFICHE ALL'RCP DI METFORMINA

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'uso della metformina nel trattamento del DM è ormai consolidato da alcuni decenni. Negli ultimi anni sono anche state prodotte evidenze cliniche che ne farebbero pensare un eventuale riposizionamento con indicazioni favorevoli nel trattamento della PCOS, dell'obesità, di patologie oncologiche, osteoporosi, parodontopatie, patologie cardio-vascolari.

Nella GU del 23/4/2022 è stata pubblicata l'autorizzazione alla modifica del RCP del farmaco Glucophage Unidie (1). Il nuovo RCP contiene inoltre l'allerta sull'alterato assorbimento della vitamina B12. La revisione recente del RCP rappresenta un potenziale viatico all'utilizzo di questa molecola anche in gravidanza, ma ad oggi, in Italia, il suo uso non è consigliato (2).

Nel nuovo RCP si trovano le seguenti modifiche:

- Paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni di impiego): controindicazione all'uso nell'insufficienza cardiaca acuta e instabile (maggiore rischio di ipossia ed insufficienza renale). Non sussiste la controindicazione nei pazienti con insufficienza cardiaca clinicamente "stabile", ma viene raccomandato il periodico monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale. Raccomandazione a rivalutare periodicamente il valore di vitamina B12.
- Paragrafo 4.5 (Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione): prestare attenzione ai farmaci che interferiscono con i trasportatori di cationi organici (OCT1 e OCT2 sono proteine trans-membrana che servono a trasportare ed eliminare piccoli cationi organici, farmaci e tossine ambientali) (3). Gli inibitori degli OCT1 (espresso da fegato e cervello), come il verapamil, possono ridurre l'efficacia della metformina, mentre la rifampicina, che ne è un induttore, può incrementare l'assorbimento intestinale di metformina. Gli inibitori di OCT2 (espresso nel rene), come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo, possono ridurre la *clearance* renale della metformina, determinandone un incremento della concentrazione plasmatica. Farmaci che inibiscono entrambi gli OCT (crizotinib e olaparib) possono modificarne l'efficacia e la *clearance* renale. Pertanto, pazienti con alterata funzione renale, se in trattamento concomitante con metformina e farmaci che interferiscono con gli OCT, dovranno essere monitorati più frequentemente al fine di rivalutare la posologia della metformina. Rimangono le raccomandazioni relative alle altre possibili interazioni note: mezzi di contrasto iodati, alcool.
- Paragrafo 4.6 (utilizzo in gravidanza e allattamento): nessuna modifica è stata approvata in relazione all'allattamento. Per quanto riguarda l'**uso in gravidanza**, le modifiche del RCP descrivono l'attraversamento placentare del farmaco e citano come non sia stato registrato un incremento dei casi di tossicità feto/neonatale né di anomalie congenite, indipendentemente dal fatto che l'uso della metformina sia avvenuto in fase periconcezionale o durante la gravidanza. Continua inoltre affermando: *"Esistono prove limitate e inconcludenti sull'effetto della metformina sull'esito del peso a lungo termine dei bambini esposti in utero. La metformina non sembra influenzare lo sviluppo sociale e motorio dei bambini fino a 4 anni di età esposti durante la gravidanza, sebbene i dati sugli esiti a lungo termine siano limitati"*. Il paragrafo sull'uso in gravidanza si conclude ponendo la possibilità che *"se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase pre-concezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina"*. Vale la pena ricordare che il precedente RCP, a tal proposito, affermava: *"Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina cloridrato, ma di impiegare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale"*.

Metformina e gravidanza

Un recente studio (3) ha confrontato le anomalie riscontrate nei soggetti esposti a metformina rispetto alla



Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore)(vdg@iol.it)
 Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,
 Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

popolazione dei soggetti che riportavano anomalie congenite, raccogliendo i dati da numerosi registri internazionali (quasi tutti europei). L'Italia ha partecipato con i registri delle regioni Toscana ed Emilia-Romagna. Da una popolazione di 1.892.482 nascite sono stati estratti 50.167 neonati affetti da anomalie congenite (41.242 non geneticamente determinate, 8925 genetiche). È stato stimato che si sarebbe verificata esposizione a metformina durante il primo trimestre di gravidanza in 6245 gravidanze: in 168 casi sono state segnalate anomalie congenite (141 non geneticamente determinate, soprattutto difetti cardiaci, e 27 genetiche). L'esposizione a metformina, nello studio, era più frequente in madri più avanti negli anni, in gravidanze multiple e parti pre-termine. Per quanto riguarda le singole anomalie, si segnalano:

- atresia e stenosi ano-rettale;
- difetto del setto interatriale;
- pervietà del dotto di Botallo;
- atresia della valvola polmonare.

I dati sono stati corretti per storia di diabete, età della madre, gravidanze multiple e registro di provenienza. Dopo l'aggiustamento i primi tre difetti riportati perdono significatività; solo l'atresia della valvola polmonare mantiene un'associazione positiva e significativa con l'uso di metformina (3 casi di pazienti esposti a metformina su un totale di 229 riscontri nella popolazione studiata). Lo studio conclude negando un incremento del totale delle anomalie congenite nella popolazione di donne esposte a metformina nel corso del primo trimestre di gravidanza.

È stata recentemente pubblicata una nuova meta-analisi (4), che ha preso in esame 4533 soggetti provenienti da 23 diversi studi, con lo scopo di valutare comparativamente sicurezza ed efficacia di metformina, insulina o glibenclamide nella cura del diabete gestazionale. I risultati suggeriscono che la metformina:

- ha maggiore capacità di controllare la glicemia post-prandiale rispetto alla glibenclamide;
- riduce l'ipoglicemia neonatale e la pre-eclampsia rispetto all'insulina;
- è associata a minore incremento ponderale materno rispetto all'insulina, ma a minor peso alla nascita nei neonati;
- non è associata ad alcuna differenza significativa di HbA1c, glicemia a digiuno, macrosomia fetale e ricovero in terapia intensiva neonatale.

Vale la pena di ricordare che in alcuni paesi l'uso della metformina in gravidanza è considerata un'opzione praticabile per le pazienti affette da diabete gestazionale e per quelle affette da DM2:

- [ADA 2021](#): possibile ma non è farmaco di prima linea;
- [ACOG 2017](#): può essere utilizzata nella paziente che non può o rifiuta di assumere insulina (alla dose iniziale di 500 mg alla sera per una settimana, da aumentare a 500 mg x 2/die, fino alla massima dose di 2500-3000 mg/die in 2 o 3 dosi refratte);
- [Endocrine Society 2013](#), [Canadian Diabetes Association 2013](#), [NICE 2015](#),
ma in Italia non è ancora così (5).

Se, da una parte, l'utilizzo della metformina è associato a minor aumento di peso, minor fabbisogno insulinico e minore incidenza di parti cesarei, dall'altra è stato descritto basso peso alla nascita e il sospetto di incremento tardivo di BMI e adiposità nella prole. Pertanto, anche se la prescrizione di metformina in gravidanza potrebbe essere considerata "on label" dal momento della pubblicazione del nuovo RCP, **la raccomandazione di AME, SID e AMD, per adesso, rimane quella di usare la terapia insulinica ogni qual volta sia necessario un intervento farmacologico per garantire gli obiettivi glicemici raccomandati nelle donne affette da diabete in gravidanza.**

Bibliografia

1. AIFA. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, «Glucophage Unidie». Gazzetta Ufficiale [n 95 del 23 aprile 2022](#).
2. Borretta G, et al. Vademecum AME-ICCE [2021](#) per la terapia del diabete tipo 2.
3. Given J E, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* [2018, 361: k2477](#).
4. Yu DQ, et al. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC Endocr Disord* [2021, 21: 199](#).
5. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. [2018: pg 258-60](#).