

Bilag III

Ændringer til relevante afsnit i produktresuméet og indlægssedlen

Bemærk:

Ændringerne til de relevante afsnit i produktresuméet og indlægssedlen er resultatet af referral-proceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres efter behov af de relevante myndigheder i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten i henhold til de procedurer, der er fastsat i afsnit III, kapitel 4 i direktiv 2001/83/EC

Den eksisterende produktinformation skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst, hvor det er relevant) for at afspejle den aftalte ordlyd, som er gengivet nedenfor.

Produktresumé

Pkt. 4.2 Dosering og administration

For præparater, der indeholder metformin som enkeltstof:

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Maksimal total daglig dosis (skal fordeles på 2-3 daglige doser)	Yderligere overvejelser
60-89	3.000 mg	Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.
45-59	2.000 mg	Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformin er kontraindiceret.

[Doseringstabellen ovenfor skal tilpasses for depotpræparater, der indeholder metformin som enkeltstof, på følgende måde:

- Den totale maksimale daglige dosis til patienter med GFR 60-89 ml/min skal være den samme som den i øjeblikket godkendte dosis til voksne med normal nyrefunktion.*
- Teksten: "(skal fordeles på 2-3 daglige doser)" skal udelades.]*

For kombinationspræparater indeholdende metformin i fastdosis-kombination:

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (GFR \geq 90 mL/min)

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af [Produkt navn], bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

GFR mL/min	Metformin	[andet enkeltstof]
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	[relevant tekst]
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
< 30	Metformin er kontraindiceret.	

Både for præparater, der indeholder metformin som enkeltstof, og for fastdosis-kombinationer, der indeholder metformin:

Pkt. 4.3 Kontraindikationer

- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)

Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Kirurgi

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Indlægsseddel (PIL)

[Følgende tekst skal føjes til eller erstatte den eksisterende tekst for lægemidler, der indeholder metformin som enkeltstof, og for lægemidler, der indeholder metformin i fastdosis-kombination.]

Afsnit 2: Det skal <De> <du> vide, før <De> <du> begynder at <tage> <bruge> <Præparatnavn>

- <Tag> <Brug> ikke <Præparatnavn>:
 - Hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
 - Hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se "Risiko for laktatacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- Advarsler og forsigtighedsregler

Risiko for laktatacidose

<Produktnavn> kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel □ se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Stop med at tage <Præparatnavn> i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning,

diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage <Præparatnavn> og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

[...]

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage <Præparatnavn> under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med <Præparatnavn>, og hvornår du kan genoptage den igen.

[...]

Under behandlingen med <Præparatnavn> vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

- Brug af anden medicin sammen med <Præparatnavn>

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage <Præparatnavn> forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med <Præparatnavn>, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af <Præparatnavn>. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

[...]

- vanddrivende lægemidler (diuretika)
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)

- Brug af <Præparatnavn> sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med <Præparatnavn>, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler").

Afsnit 3: Sådan skal <De> <du> <tage> <bruge> <Præparatnavn>

<Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.> *[Denne tekst skal kun tilføjes for præparater, hvor dosisreduktion anbefales, og kun, hvis PIL'en giver specifikke dosisoplysninger.]*

Afsnit 4: Bivirkninger

[Skal tilføjes blandt de alvorligste bivirkninger øverst i afsnit 4:]

<Præparatnavn> kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler"). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage**

<Præparatnavn> og kontakte læge eller nærmeste hospital, da laktatacidose kan føre til koma.