

Prilog III.
Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Gdje je to prikladno, informacije o lijeku mogu naknadno biti ažurirane od strane nadležnih tijela država članica, u suradnji s referentnom zemljom članicom, i u skladu s postupcima navedenima u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Postojeće informacije o lijeku mijenjaju se (umetanje, zamjena ili brisanje teksta kako je primjereno) na način da prikazuju dogovoreni tekst koji se nalazi u nastavku.

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba izmijeniti kako slijedi:]

Za lijekove koji sadrže metformin kao jedinu djelatnu tvar:

Doziranje

[...]

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

[...]

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4). Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

[...]

[Gornju tablicu doziranja potrebno je prilagoditi za lijekove s produljenim oslobađanjem koji sadrže metformin kao jedinu djelatnu tvar kako slijedi:

- Ukupna maksimalna dnevna doza za bolesnike s GFR 60-89 ml/min treba biti ista kao i trenutno odobrena doza u odraslih s normalnom funkcijom bubrega.

- Tekst: "(podijeljena u 2-3 dnevne doze)" treba ispustiti.]

Za fiksne kombinacije koje sadrže metformin:

Doziranje

[...]

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

[...]

Oštećenje funkcije bubrega

[...]

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s $GFR < 60$ ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka [naziv lijeka], potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

[...]

GFR ml/min	Metformin	[druga pojedinačna komponenta]
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	[odgovarajući tekst]
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
<30	Metformin je kontraindiciran	

[...]

I za lijekove koji sadrže metformin kao jedinu djelatnu tvar i za fiksne kombinacije koje sadrže metformin:

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba izmijeniti kako slijedi:]

[...]

- bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min)

[...]

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Upozorenja treba izmijeniti kako slijedi:]

[...]

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

[...]

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

[...]

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3).

[...]

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

[...]

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Tekst treba izmijeniti kako slijedi:]

[...]

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

[...]

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

[...]

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

[...]

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

[...]

B. Uputa o lijeku

[Sljedeći tekst treba dodati ili njime zamijeniti postojeći tekst, kako je primjereno:]

• **Dio 2: Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati <Naziv lijeka>**

o Nemojte <uzimati> <primjenjivati> <Naziv lijeka>:

[...]

▪ ako imate jako smanjenu funkciju bubrega.

[...]

▪ ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.

[...]

- o Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

<Naziv lijeka> može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest). Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

[...]

Prestanite nakratko uzimati <Naziv lijeka> ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

[...]

Prestanite uzimati <Naziv lijeka> i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

[...]

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

[...]

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek <Naziv lijeka> tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom <Naziv lijeka>.

[...]

Tijekom liječenja lijekom <Naziv lijeka>, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

- o Drugi lijekovi i <Naziv lijeka>

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek <Naziv lijeka> prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom <Naziv lijeka>.

[...]

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka <Naziv lijeka>. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

[...]

- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

- o <Naziv lijeka> s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek <Naziv lijeka> jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

- **Dio 3: Kako <uzimati> <primjenjivati> <Naziv lijeka>**

[...]

<Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu.> [Tekst je potrebno uključiti za lijekove čiju se dozu preporučuje sniziti, samo ako uputa o lijeku navodi konkretne podatke o dozi.]

- **Dio 4: Moguće nuspojave**

[Uključiti među najozbiljnije nuspojave na početku dijela 4:]

[...]

<Naziv lijeka> može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek <Naziv lijeka> i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

[...]