

Παράρτημα III
Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των
χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Σημείωση:

Αυτές οι τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι η έκβαση της διαδικασίας διαιτησίας.

Τα στοιχεία του προϊόντος δύναται τροποποιηθούν περαιτέρω από την αρμόδια αρχή Κράτους Μέλους, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, όπως απαιτείται, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου III της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή του κειμένου όπως αρμόζει) ώστε να αντικατοπτρίζουν τη συμφωνηθείσα διατύπωση όπως παρέχεται παρακάτω.

A. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

[Αυτή η παράγραφος πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]

Για τα προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη ως μεμονωμένο παράγοντα:

Δοσολογία

[...]

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

[...]

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

GFR ml/min	Συνολική μέγιστη ημερήσια δόση (να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις)	Πρόσθετες παρατηρήσεις
60-89	3.000 mg	Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
45-59	2.000 mg	Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετφορμίνης. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.
30-44	1.000 mg	
<30	-	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.

[...]

[Ο πίνακας δοσολογίας παραπάνω πρέπει να προσαρμοστεί για προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν μετφορμίνη ως μεμονωμένο παράγοντα ως εξής:

- Η συνολική μέγιστη ημερήσια δόση για ασθενείς με $GFR 60-89 \text{ ml/min}$ πρέπει να είναι η ίδια με την τρέχουσα εγκεκριμένη δόση σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

- Το κείμενο: “(να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις)” πρέπει να παραλειφθεί.]

Για τα προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχουν μετφορμίνη:

Δοσολογία

[...]

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR ≥ 90 ml/min)

[...]

Νεφρική δυσλειτουργία

[...]

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μετφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετφορμίνης σε ασθενείς με GFR <60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του [ονομασία προϊόντος], θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

[...]

GFR ml/min	Μετφορμίνη	[άλλο μονο-συστατικό]
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	[σχετικό κείμενο]
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
<30	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.	

[...]

Για τα δύο προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη ως μεμονωμένο παράγοντα και για τα προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχουν μετφορμίνη:

4.3 Αντενδείξεις

[Αυτή η παράγραφος πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]

[...]

- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση)
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min)

[...]

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Οι προειδοποιήσεις πρέπει να αναθεωρηθούν ως εξής:]

[...]

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματων, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κώμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει μετφορμίνη και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (>5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

[...]

Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5.

[...]

Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια, βλ. παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

[...]

Χειρουργική επέμβαση

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από το στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

[...]

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[Η διατύπωση πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]

[...]

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

[...]

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

[...]

Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

[...]

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

[...]

Β. Φύλλο οδηγιών χρήσης

[Τα ακόλουθα κείμενα πρέπει να προστεθούν σε ή να αντικαταστήσουν υπάρχοντα κείμενα, όπως αρμόζει:]

- **Παράγραφος 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το <ονομασία προϊόντος>**

- ο Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το <ονομασία προϊόντος>:

[...]

- Εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.

[...]

- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται 'κετονικά σώματα' συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να

οδηγήσει σε διαβητικό προ-κώμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.

[...]

ο Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το <ονομασία προϊόντος> μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινόπνευματων, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος). Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

[...]

Σταματήστε να παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

[...]

Σταματήστε να παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

[...]

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

[...]

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το <ονομασία προϊόντος>.

[...]

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το <ονομασία προϊόντος>, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

ο Άλλα φάρμακα και <ονομασία προϊόντος>

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το <ονομασία προϊόντος>.

[...]

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του <ονομασία προϊόντος>. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

[...]

- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)

ο Το <ονομασία προϊόντος> με οίονπνευματώδη

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οίονπνευματώδων ενώ παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

• **Παράγραφος 3: Πώς να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το <ονομασία προϊόντος>**

[...]

<Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση.> [Κείμενο που πρέπει να συμπεριληφθεί για προϊόντα όπου συνιστάται μείωση της δόσης, μόνο εάν το φύλλο οδηγιών παρέχει συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη δόση.]

[...]

• **Παράγραφος 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

[Να συμπεριληφθεί μεταξύ των σοβαρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών στην αρχή της παραγράφου 4:]

[...]

Το <ονομασία προϊόντος> μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 χρήστη στους 10.000), αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το <ονομασία προϊόντος> και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

[...]