

Allegato III

Modifiche ai paragrafi rilevanti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Nota:

Queste modifiche ai paragrafi rilevanti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono il risultato della procedura di referral.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può essere successivamente aggiornato dalle autorità competenti dello Stato Membro, in collaborazione con lo Stato Membro di Riferimento, in conformità alle procedure stabilite nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

Modifiche ai paragrafi rilevanti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Il presente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto deve essere modificato (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo come appropriato) per riflettere il testo convenuto come indicato di seguito.

A. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Questo paragrafo deve essere revisionato come segue:]

Per i medicinali contenenti metformina come agente singolo

Posologia

[...]

Adulti con normale funzione renale (GFR $\geq$ 90 mL/min)

[...]

Compromissione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividersi in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3.000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2.000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere esaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformina è controindicata.

[...]

[Per i medicinali a rilascio prolungato contenenti metformina come agente singolo, la tabella dei dosaggi deve essere adattata nel modo indicato di seguito:]

- la massima dose giornaliera totale nei pazienti con GFR 60-89 mL/min deve essere identica alla dose attualmente approvata negli adulti con normale funzione renale;*
- il testo "(da suddividersi in 2-3 dosi giornaliere)" deve essere omissso.]*

Per i medicinali in associazione a dose fissa contenenti metformina:

Posologia

[...]

Adulti con normale funzione renale ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$)

[...]

Compromissione renale

[...]

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con $GFR < 60 \text{ mL/min}$.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di [nome del prodotto], i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

[...]

GFR mL/min	Metformina	[altro monocomponente]
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	[testo pertinente]
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
<30	Metformina è controindicata.	

[...]

Per i medicinali contenenti metformina come agente singolo e per i medicinali in associazione a dose fissa contenenti metformina:

4.3 Controindicazioni

[Questo paragrafo deve essere revisionato come segue:]

[...]

- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min)

[...]

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[Le avvertenze devono essere revisionate come segue:]

[...]

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

[...]

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

[...]

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.
[...]

Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.
[...]

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[Il testo deve essere revisionato come segue:]

[...]

Uso concomitante non raccomandato

[...]

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.
[...]

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.
[...]

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.
[...]

B. Foglio Illustrativo

[I seguenti testi devono essere aggiunti ai testi esistenti o devono sostituirli, come appropriato]

- **Paragrafo 2: Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> <nome del prodotto>**

- Non <prenda> <usi> <nome del prodotto>

[...]

- se ha una funzione renale gravemente ridotta.

[...]

- se ha il diabete non controllato associato, ad esempio, a iperglicemia grave (alti livelli di glucosio nel sangue), nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso, acidosi lattica (vedere di seguito "Rischio di acidosi lattica") o chetoacidosi. La chetoacidosi è una condizione nella quale sostanze chiamate "corpi chetonici" si accumulano nel sangue e possono portare al precoma diabetico. I sintomi comprendono dolore allo stomaco, respirazione accelerata e profonda, sonnolenza e alito dall'odore insolitamente fruttato.

[...]

- Avvertenze e precauzioni

Rischio di acidosi lattica

<Nome del prodotto> può causare un effetto indesiderato molto raro ma molto grave chiamato acidosi lattica, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore in presenza di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o consumo di alcol, disidratazione (vedere qui sotto per ulteriori informazioni), problemi al fegato e di qualsiasi altra condizione medica caratterizzata da un ridotto apporto di ossigeno a una parte dell'organismo (come nel caso di gravi malattie cardiache).

Se ha una qualsiasi delle condizioni mediche sopra descritte, si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

[...]

Interrompa l'assunzione di <nome del prodotto> per un breve periodo di tempo se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione (notevole perdita di liquidi organici)

come grave vomito, diarrea, febbre, esposizione al calore o se beve meno liquidi del normale. Si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

[...]

Se manifesta alcuni dei sintomi di acidosi lattica, interrompa l'assunzione di <nome del prodotto> e si rivolga subito al medico o all'ospedale più vicino, perché l'acidosi lattica può portare al coma.

I sintomi di acidosi lattica comprendono:

- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- crampi muscolari
- una sensazione generalizzata di malessere associata a stanchezza grave
- respirazione difficoltosa
- ridotta temperatura corporea e battito cardiaco più lento

[...]

L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

[...]

Se deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia maggiore, deve interrompere l'assunzione di <nome del prodotto> durante l'intervento e per un determinato periodo di tempo ad esso successivo. Il

medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con <nome del prodotto>.

[...]

Durante il trattamento con <nome del prodotto>, il medico controllerà il funzionamento dei suoi reni almeno una volta all'anno o con maggiore frequenza se è anziano e/o se la funzione renale peggiora.

[...]

o Altri medicinali e <nome del prodotto>

Se deve sottoporsi all'iniezione di un mezzo di contrasto iodato nella circolazione sanguigna, ad esempio per effettuare una radiografia, deve interrompere l'assunzione di <nome del prodotto> prima o durante l'iniezione. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con <nome del prodotto>.

[...]

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Potrebbe aver bisogno di effettuare più spesso le analisi della glicemia e della funzionalità dei reni, oppure il medico potrebbe decidere di aggiustare il dosaggio di <nome del prodotto>. È particolarmente importante menzionare quanto segue:

[...]

- medicinali che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione (FANS e inibitori della COX-2, come ibuprofene e celecoxib)
- alcuni medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta (ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II)

o <Nome del prodotto> con alcol

Eviti il consumo eccessivo di alcol durante il trattamento con <nome del prodotto> poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

• **Paragrafo 3: Come <prendere> <usare> <nome del prodotto>**

[...]

<Se ha la funzione renale ridotta, il medico le potrà prescrivere una dose più bassa.> [Testo da includere per i medicinali per i quali la riduzione della dose è raccomandata, solo se il foglio illustrativo riporta specifiche informazioni sulla dose]

[...]

• **Paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati**

[Includere tra gli effetti indesiderati più gravi all'inizio del paragrafo 4:]

[...]

<Nome del prodotto> può causare un effetto indesiderato molto raro (può manifestarsi fino a 1 persona su 10.000) ma molto grave chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Se questa si verifica, **deve interrompere l'assunzione di <nome del prodotto> e deve rivolgersi subito al medico o all'ospedale più vicino**, perché l'acidosi lattica può portare al

coma.

[...]