

Bijlage III

Amendementen in relevante rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken

Opmerking:

Deze amendementen in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken zijn het resultaat van de referral procedure.

De productinformatie kan vervolgens aangepast worden door de bevoegde instanties in de lidstaten, in overleg met de referentielidstaat, indien van toepassing, overeenkomstig de procedures zoals vastgelegd in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Amendementen in relevante rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken

De bestaande productinformatie dient aangepast te worden (invoeging, vervanging of verwijdering van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen bewoording weer te geven, zoals hieronder weergegeven.

A. Samenvatting van de Productkenmerken

4.2 Dosering en wijze van toediening

[Deze rubriek dient als volgt gewijzigd te worden:]

Voor preparaten met metformine als enig bestanddeel:

Dosering

[...]

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR $\geq$ 90 ml/min)

[...]

Nierinsufficiëntie

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagdosis (dient te worden verdeeld in 2-3 dagdoses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontraïndiceerd.

[...]

[De doseringstabel hierboven dient op de volgende wijze aangepast te worden voor verlengde-afgiftepreparaten met metformine als enig bestanddeel:

- De totale maximale dagdosis voor patiënten met GFR 60-89 ml/min dient hetzelfde te zijn als de huidige goedgekeurde dosis voor volwassenen met een normale nierfunctie.

De tekst "(dient te worden verdeeld in 2-3 dagdoses)" dient weggelaten te worden.]

Voor vaste dosiscombinatiepreparaten die metformine bevatten:

Dosering

[...]

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR ≥ 90 ml/min)

[...]

Nierinsufficiëntie

[...]

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR < 60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van [productnaam] beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

[...]

GFR ml/min	Metformine	[ander bestanddeel]
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	[relevante tekst]
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
<30	Metformine is gecontraïndiceerd	

[...]

Zowel voor preparaten met metformine als enig bestanddeel als voor vaste dosiscombinatiepreparaten die metformine bevatten:

4.3 Contra-indicaties

[Deze rubriek dient als volgt gewijzigd te worden:]

[...]

- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min)

[...]

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Waarschuwingen dienen als volgt aangepast te worden:]

[...]

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

[...]

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

[...]

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

[...]

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

[...]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[De bewoording dient op als volgt aangepast te worden:]

[...]

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

[...]

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

[...]

Joodhoudende contrastmiddelen

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

[...]

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

[...]

B. Bijsluiter

[De volgende teksten dienen te worden toegevoegd of bestaande teksten te vervangen, indien van toepassing:]

• **Rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

- Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

[...]

- U heeft een sterk verminderde nierfunctie.

[...]

- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie 'Risico op lactaatacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.

[...]

- Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaatacidose

<Productnaam> kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

[...]

Stop tijdelijk met inname van <Productnaam> bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

[...]

Stop met inname van <Productnaam> en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

[...]

Lactaatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

[...]

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van <Productnaam> tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met <Productnaam> moet hervatten.

[...]

Tijdens behandeling met <Productnaam> zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

[...]

- Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met <Productnaam>. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met <Productnaam> moet hervatten.

[...]

Gebruikt u naast <Productnaam> nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Dan heeft U mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw <Productnaam> dosis aanpassen. Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

[...]

- als u geneesmiddelen gebruikt die de urineaanmaak verhogen (diuretica)
- als u geneesmiddelen gebruikt om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib)
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptor antagonist)

- Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd overmatige inname van alcohol als u <Productnaam> gebruikt, aangezien dit het risico op lactaatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

- **Rubriek 3: Hoe neemt u dit middel in?**

[...]

<Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven.> *[Tekst dient ingevoegd te worden voor preparaten waarbij dosisreductie wordt aanbevolen, slechts wanneer de bijsluiter specifieke informatie over de dosis bevat]*

[...]

- **Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen**

[Voeg toe tussen de ernstigste bijwerkingen bovenaan rubriek 4:]

[...]

<Productnaam> kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10.000 personen, zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?'). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van <Productnaam> en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien

lactaatacidose tot coma kan leiden.

[...]