

Vedlegg III

Tillegg til relevante avsnitt i produktinformasjonen

Merknad:

Disse tilleggene til relevante avsnitt i preparatomtalen og pakningsvedlegget er en følge av referralprosedyren.

Produktinformasjonen kan deretter oppdateres etter behov av legemiddelmyndighetene i medlemslandet, i samarbeid med referansemedlemslandet, i overensstemmelse med prosedyrene som er nedfelt i kapittel 4 i tittel III i EU-direktivet 2001/83/EC.

Tillegg til relevante avsnitt i produktinformasjonen

Den eksisterende produktinformasjonen skal endres (innsetting, utskifting eller sletting av tekst, alt etter hva som er hensiktsmessig) for å gjenspeile den godkjente ordlyden som er oppgitt nedenfor.

A. Preparatomtalen

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

[Dette avsnittet skal oppdateres på følgende måte :]

For preparater som inneholder kun metformin som virkestoff:

Dosering

[...]

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

[...]

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Total maksimal daglig dose (fordeles på 2-3 daglige doser)	Ytterligere betraktninger
60-89	3000 mg	Dosereduksjon kan vurderes på bakgrunn av sviktende nyrefunksjon.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin er kontraindisert.

[...]

[For preparater med forlenget frisetting, som inneholder kun metformin som virkestoff, bør doseringstabellen ovenfor tilpasses på følgende måte:

- Maksimal total daglig dose for pasienter med GFR 60-89 ml/min, bør være den samme som gjeldende godkjent dose for voksne med normal nyrefunksjon.

- Teksten: "(fordeles på 2-3 daglige doser)" bør utelates.]

For metforminholdige kombinasjonspreparater med fast dose:

Dosering

[...]

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

[...]

Nedsatt nyrefunksjon

[...]

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av [Produktnavn] er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

[...]

GFR ml/min	Metformin	[annen enkeltkomponent]
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	[relevant tekst]
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

[...]

For både preparater med kun metformin som virkestoff, og for fastdose-kombinasjonspreparater som inneholder metformin:

4.3 Kontraindikasjoner

[Dette avsnittet skal oppdateres på følgende måte:]

- [...]
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- [...]

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[Advarsler skal oppdateres på følgende måte:]

[...]

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi,

etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold. [...]

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med $GFR < 30$ ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3). [...]

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil. [...]

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

[Betegnelsene skal oppdateres på følgende måte:]

[...]

Samtidig bruk anbefales ikke

[...]

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon. [...]

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4. [...]

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig. [...]

B. Pakningsvedlegget

[Følgende tekst skal tilføyes eller erstattes, alt etter hva som passer:]

Punkt 2: Hva du må vite før du bruker <Produktnavn>

o Bruk ikke <Produktnavn>:

[...]

- Dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- [...]
- Dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- [...]

o Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

<Produktnavn> kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

[...]

Avbryt behandlingen med <Produktnavn> i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

[...]

Avbryt behandlingen med <Produktnavn> og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buxmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

[...]

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

[...]

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med <Produktnavn> under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med <Produktnavn> og når den kan gjenopptas.

[...]

Under behandlingen med <Produktnavn> vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

[...]

o Andre legemidler og <Produktnavn>

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med <Produktnavn> før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med <Produktnavn> og når den kan gjenopptas.

[...]

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av <Produktnavn>. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

[...]

- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)

o Inntak av <Produktnavn> sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker <Produktnavn>, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Punkt 3: Hvordan du bruker <Produktnavn>

[...]

<Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose.> [Tekst som skal tilføyes for preparater når dosereduksjon er anbefalt, men kun hvis pakningsvedlegget gir spesifikk informasjon om dosen.]

[...]

Punkt 4: Mulige bivirkninger

[Tilføyes blant de vanligste bivirkningene øverst i pkt. 4:]

[...]

<Produktnavn> kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med <Produktnavn> og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

[...]