

Aneks III

Zmiany w odnośnych punktach druków informacyjnych do produktów

Uwaga:

Zmiany wprowadzone w odnośnych punktach druków informacyjnych do produktów są efektem przeprowadzenia procedury przekazania (*referral procedure*).

Druki informacyjne mogą być następnie zaktualizowane przez właściwe władze Państw Członkowskich, w porozumieniu z Referencyjnym Państwem Członkowskim w odpowiednim zakresie, zgodnie z procedurą określoną w Rozdziale 4 Tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w odnośnych punktach druków informacyjnych do produktów

Należy zmienić istniejące druki informacyjne dla produktów (przez, odpowiednio, wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) tak, aby odzwierciedlić podany poniżej uzgodniony tekst.

A. Charakterystyka produktu leczniczego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Ten punkt należy zmienić w następujący sposób:]

Dotyczy produktów zawierających tylko metforminę:

Dawkowanie

[...]

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60–89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45–59	2000 mg	Przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

[...]

[Powyższa tabela dawkowania powinna być zmodyfikowana w odniesieniu do produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających tylko metforminę w następujący sposób:

- Całkowita maksymalna dawka dobową dla pacjentów z wartością GFR 60–89 ml/min powinna być taka sama, jak aktualnie zatwierdzona dawka dla dorosłych z prawidłową czynnością nerek.

- Tekst „(w 2–3 dawkach podzielonych na dobę)” należy pominąć.]

Dotyczy produktów złożonych o ustalonej dawce zawierających metforminę:

Dawkowanie

[...]

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Zaburzenie czynności nerek

[...]

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu [nazwa produktu] o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

[...]

GFR ml/min	Metformina	[inny składnik podawany osobno]
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	[odnośny tekst]
45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	

[...]

Dotyczy zarówno produktów zawierających tylko metforminę, jak i produktów złożonych o stałej dawce zawierających metforminę:

4.3 Przeciwwskazania

[Ten punkt należy zmienić w następujący sposób:]

[...]

- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).

[...]

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Ostrzeżenia należy zmienić w następujący sposób:]

[...]

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

[...]

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona

stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

[...]

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

[...]

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

[...]

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Tekst należy zmienić w następujący sposób:]

[...]

Niezalecane jednoczesne stosowanie

[...]

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

[...]

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

[...]

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

[...]

B. Ulotka dla pacjenta

[Poniższe teksty należy, odpowiednio, dodać lub zastąpić nimi istniejące sformułowania:]

• **Punkt 2: Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> <Nazwa produktu>**

- Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

[...]

- Jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek.

[...]

- Jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.

[...]

- Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek <nazwa produktu> może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

[...]

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku <nazwa produktu>, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

[...]

Należy zaprzestać stosowania leku <nazwa produktu> i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

[...]

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

[...]

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku <nazwa produktu> podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem <nazwa produktu>.

[...]

Podczas leczenia lekiem <nazwa produktu> lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

[...]

- o Lek <nazwa produktu> a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku <nazwa produktu> przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem <nazwa produktu>.

[...]

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku <nazwa produktu> przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

[...]

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne),
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).

- o Stosowanie leku <nazwa produktu> z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku <nazwa produktu>, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

- **Punkt 3: Jak <przyjmować> <stosować> <lek> <nazwa produktu>**

[...]

<Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.> [Tekst należy dodać w przypadku produktów, dla których zalecane jest zmniejszenie dawki tylko wtedy, gdy ulotka dla pacjenta zawiera konkretne informacje na temat dawki.]

[...]

- **Punkt 4: Możliwe działania niepożądane**

[Wstawić wśród najpoważniejszych działań niepożądanych na początku punktu 4:]

[...]

Lek <nazwa produktu> może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku <nazwa produktu> i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

[...]