

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

Nota:

Estas alterações das secções relevantes do resumos das características do medicamento e folheto informativo são o resultado de um procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser atualizada subsequentemente pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, quando apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva n.º 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou remoção do texto, conforme apropriado) para refletir a redação acordada, tal como abaixo descrita.

A. Resumo das Características do Medicamento

4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ser revista da seguinte forma:]

Para os medicamentos que contêm metformina como agente único:

Posologia

[...]

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

[...]

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

TFG ml/min	Dose máxima diária total (a dividir em 2 a 3 doses diárias)	Considerações adicionais
60-89	3 000 mg	Redução da dose deve ser considerada em caso de agravamento da função renal.
45-59	2 000 mg	Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.
30-44	1 000 mg	
<30	-	A metformina está contraindicada.

[...]

[No caso dos medicamentos de libertação prolongada contendo metformina como agente único, a tabela de posologia acima deve ser adaptada da seguinte maneira:

- A dose máxima diária total nos doentes com TFG de 60-89 ml/min deve ser a mesma dose que está atualmente aprovada para adultos com função renal normal.

- O texto: "(a dividir em 2 a 3 doses diárias)" deve ser omitido.]

Para medicamentos em combinação de dose fixa contendo metformina:

Posologia

[...]

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

[...]

Compromisso renal

[...]

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG <60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de [Nome do medicamento], devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

[...]

TFG ml/min	Metformina	[outros componentes individuais]
60-89	A dose máxima diária é de 3 000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	[texto relevante]
45-59	A dose máxima diária é de 2 000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
30-44	A dose máxima diária é de 1 000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
<30	A metformina está contraindicada.	

[...]

Para medicamentos contendo metformina como agente único e para medicamentos em combinação de dose fixa contendo metformina:

4.3 Contraindicações

[Esta secção deve ser revista da seguinte forma:]

[...]

- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Insuficiência renal aguda (TFG <30 ml/min)

[...]

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[As advertências devem ser revistas da seguinte forma:]

[...]

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

[...]

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

[...]

Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.
[...]

Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.
[...]

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[A redação deve ser revista da seguinte forma:]

[...]

Utilização concomitante não recomendada

[...]

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.
[...]

Agentes de contraste iodados

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.
[...]

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.
[...]

B. Folheto informativo

[O seguinte texto deve ser adicionado ou substituído, conforme apropriado:]

- **Secção 2: O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> <Nome do medicamento>**

- Não <tome> <utilize> <Nome do medicamento>:

[...]

- se tem função renal gravemente reduzida;

[...]

- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver "Risco de acidose láctica" abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas "corpos cetónicos" se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar;

[...]

- Advertências e precauções

Risco de acidose láctica

<Nome do medicamento> pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

[...]

Pare de tomar <Nome do medicamento> durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

[...]

Pare de tomar <Nome do medicamento> e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

[...]

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

[...]

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar <Nome do medicamento> durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e

quando prosseguir o seu tratamento com <Nome do medicamento>.
[...]

Durante o tratamento com <Nome do medicamento>, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

[...]

- Outros medicamentos e <Nome do medicamento>

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar <Nome do medicamento> antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com <Nome do medicamento>.

[...]

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de <Nome do medicamento>. É especialmente importante mencionar o seguinte:

[...]

- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)

- <Nome do medicamento> com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar <Nome do medicamento>, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver a secção "Advertências e precauções").

- **Secção 3: Como <tomar> <utilizar> <Nome do medicamento>**

[...]

<Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor.> [Texto a ser incluído nos medicamentos em que se recomende a redução da dose, apenas se no FI estiver incluída informação específica quanto à dose]

[...]

- **Secção 4: Efeitos secundários possíveis**

[Incluir nos efeitos secundários mais graves no topo da Secção 4:]

[...]

<Nome do medicamento> pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10 000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção "Advertências e precauções"). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar <Nome do medicamento> e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar

coma.

[...]