

Anhang III

Änderungen bestimmter Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

Hinweis:

Diese Änderungen bestimmter Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind das Ergebnis eines Referral-Verfahrens.

Die Produktinformation kann anschließend von den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten, gegebenenfalls in Absprache mit dem Referenzmitgliedsstaat, gemäß dem Verfahren, das in Titel III, Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG niedergelegt ist, aktualisiert werden.

Änderungen bestimmter Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

Die bestehende Produktinformation soll geändert werden (zutreffenden Text einfügen, ersetzen oder streichen), um den unten angegebenen vereinbarten Wortlaut wiederzugeben.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt soll wie folgt überarbeitet werden:]

Für Arzneimittel, die Metformin als Einzelsubstanz enthalten:

Dosierung

[...]

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Nierenfunktionsstörung

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

| GFR ml/min | Maximale Tagesdosis (aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag) | Zusätzliche Erwägungen |
|------------|---|--|
| 60-89 | 3.000 mg | Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. |
| 45-59 | 2.000 mg | Vor Einleitung einer Behandlung mit Metformin sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis. |
| 30-44 | 1.000 mg | |
| < 30 | - | Metformin ist kontraindiziert. |

[...]

[Die obige Tabelle soll für Retardpräparate, die Metformin als Einzelsubstanz enthalten, wie folgt angepasst werden:

- Die maximale Tagesdosis soll für Patienten mit einer GFR von 60-89 ml/min die gleiche sein wie die zurzeit zugelassene Dosis bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion.

- Der Text „(aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag)“ soll gestrichen werden.]

Für metforminhaltige Fixdosiskombinationen:

Dosierung

[...]

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Nierenfunktionsstörung

[...]

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR $<$ 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von [Name des Arzneimittels] erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

[...]

| GFR ml/min | Metformin | [andere Einzelsubstanz] |
|------------|--|-------------------------|
| 60-89 | Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. | [entsprechender Text] |
| 45-59 | Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis. | |
| 30-44 | Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis. | |
| < 30 | Metformin ist kontraindiziert. | |

[...]

Für beide Arzneimittel, die Metformin als Einzelsubstanz enthalten, und für metforminhaltige Fixdosiskombinationen:

4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt soll wie folgt überarbeitet werden:]

[...]

- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose)
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Die Warnhinweise sollen wie folgt überarbeitet werden:]

[...]

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

[...]

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

[...]

Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

[...]

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Der Wortlaut soll wie folgt überarbeitet werden:]

[...]

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

[...]

Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

[...]

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

[...]

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

[...]

B. Packungsbeilage

[Die folgenden Texte sollen entweder hinzugefügt werden oder bestehende Texte ersetzen:]

• **Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von <Name des Arzneimittels> beachten?**

- <Name des Arzneimittels> darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden<,>

[...]

- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.

[...]

- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.

[...]

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Laktatazidose

<Name des Arzneimittels> kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

[...]

Unterbrechen Sie die Einnahme von <Name des Arzneimittels> für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

[...]

Beenden Sie die Einnahme von <Name des Arzneimittels> und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

[...]

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

[...]

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von <Name des Arzneimittels> während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit <Name des Arzneimittels> beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

[...]

Während der Behandlung mit <Name des Arzneimittels> wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren

[...]

- Einnahme von <Name des Arzneimittels> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von <Name des Arzneimittels> vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit <Name des Arzneimittels> beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

[...]

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von <Name des Arzneimittels> anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

[...]

- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)

- Einnahme von <Name des Arzneimittels> zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von <Name des Arzneimittels> übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- **Abschnitt 3: Wie ist <Name des Arzneimittels> <einzunehmen> <anzuwenden>?**

[...]

<Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen.> *[Dieser Text ist bei Arzneimitteln einzufügen, für die eine Dosisreduktion*

empfohlen wird, und nur, wenn die Packungsbeilage spezifische Informationen zur Dosis enthält]
[...]

- **Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

[Bei den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zu Beginn von Abschnitt 4 einfügen]

[...]

<Name des Arzneimittels> kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von <Name des Arzneimittels> beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

[...]