

### **III. melléklet**

#### **A kísérőiratok releváns pontjainak módosítása**

*Megjegyzés:*

A kísérőiratok releváns pontjainak ezen módosításaira a referral eljárás következményeként került sor.

Ezt követően a kísérőiratokat a tagállam illetékes hatósága a referencia tagállammal együttműködve, megfelelő módon frissítheti, a 2001/83/EC irányelv III. pontja 4. fejezetében ismertetett eljárásokkal összhangban.

## A kísérőiratok releváns pontjainak módosítása

A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szövegrészek szükség szerinti beszúrása, áthelyezése vagy törlése), hogy azok az alábbiakban megadott, egyeztetett szövegezést tükrözzék.

### A. Alkalmazási előírás

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

[Ezt a pontot a következők szerint kell átdolgozni:]

A metformint önmagában tartalmazó készítmények esetében:

##### Adagolás

[...]

Normál veseműködésű felnőttek (GFR  $\geq$  90 ml/perc)

[...]

##### Vesekárosodás

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

GFR ml/perc	Maximális napi összdózis (2-3 részre elosztva)	További megfontolások
60-89	3000 mg	A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.
45-59	2000 mg	A laktátacidózis kockázatát esetlegesen növelő tényezőket (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.
30-44	1000 mg	
< 30	-	A metformin ellenjavallt.

[...]

[A fenti adagolási táblázatot az önmagában metformint tartalmazó retard készítmények esetében a következők szerint kell módosítani:

- A 60-89 ml/perc GFR-értékkel rendelkező betegek esetében a maximális napi összdózis megegyezik a normális veseműködésű felnőtteknél jelenleg jóváhagyott adaggal.

- Törölni kell azt a szövegrészt, hogy: „(napi 2-3 adagra elosztva)”.

## Metformint tartalmazó fix dózisú kombinációk esetében:

### Adagolás

[...]

Normál veseműködésű felnőttek (GFR  $\geq$  90 ml/perc)

[...]

### Vesekárosodás

[...]

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR  $<$  60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a(z) [készítmény neve] megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

[...]

GFR ml/perc	Metformin	[egyéb monokomponens]
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	[vonatkozó szöveg]
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
$<$ 30	A metformin ellenjavallt.	

[...]

## Mind a metformint önmagában, mind a metformint fix dózisú kombinációban tartalmazó készítmények esetében:

### 4.3 Ellenjavallatok

[Ezt a pontot a következők szerint kell átdolgozni:]

[...]

- Akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktátacidózis, diabéteszes ketoacidózis)
- Súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc)

[...]

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[A figyelmeztetéseket a következők szerint kell átdolgozni:]

[...]

#### *Laktátacidózis*

A laktátacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy sepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akutan károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttládása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvat arány. [...]

#### *Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása*

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktátacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

[...]

#### *Veseműködés*

A GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

[...]

#### *Sebészeti beavatkozások*

A metformin adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés

után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

[...]

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[A szövegezést a következők szerint kell átdolgozni:]

[...]

Együttadása nem ajánlott

[...]

##### Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

[...]

##### Jódtartalmú kontrasztanyagok

A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

[...]

##### Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

[...]

## B. Betegtájékoztató

[A meglévő szövegrészeket értelemszerűen a következő szövegrészekkel kell kiegészíteni vagy helyettesíteni:]

- **2. pont: Tudnivalók a(z) <készítmény neve> <szedése> <alkalmazása> előtt**

- o Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) <készítmény neve>-t:

[...]

- Ha veseműködése súlyosan csökkent.

[...]

- Ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyosság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.

[...]

- o Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### **A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata**

A(z) <készítmény neve> egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben). Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

[...]

**Rövid ideig hagyja abba a(z) <készítmény neve> szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.**

[...]

**Hagyja abba a(z) <készítmény neve> szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.**

A laktacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

[...]

A laktacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

[...]

Ha Önnek nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a(z) <készítmény neve> szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a(z) <készítmény neve> szedését.

[...]

A(z) <készítmény neve>-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

- o Egyéb gyógyszerek és a(z) <készítmény neve>

Ha Önnek kontrasztanyagot röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szüksége, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a(z) <készítmény neve> szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a(z) <készítmény neve> szedését.

[...]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a(z) <készítmény neve> dózisát. Különösen fontos, hogy megemlítsen az alábbiakat:

[...]

- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]),

- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
  - egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).
- o A(z) <készítmény neve> egyidejű <bevétele> <alkalmazása> alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a(z) <készítmény neve> szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

- **3. pont: Hogyan kell <szedni> <alkalmazni> a(z) <készítmény neve>-t?**

[...]

<Ha az Ön veseműködése csökken, előfordulhat, hogy kezelőorvosa alacsonyabb adagot ír fel.> [Ezt a szöveget azoknál a készítményeknél kell feltüntetni, amelyeknél dóziscsökkentés ajánlott, de csak abban az esetben, ha a betegtájékoztató konkrét információkat közöl az adagról.]

[...]

- **4. pont: Lehetséges mellékhatások**

[A 4. pont legelején a legsúlyosabb mellékhatások között fel kell tüntetni:]

[...]

A(z) <készítmény neve> egy nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a(z) <készítmény neve> szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

[...]