

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

OBS:

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln är resultatet av hänskjutandeförfarandet.

Produktinformationen kan senare uppdateras av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i samarbete med referensmedlemsstaten på lämpligt sätt i enlighet med förfarandena i avdelning III kapitel 4 i direktiv 2001/83/EG.

Befintlig produktinformation ska ändras (text ska läggas till, bytas ut eller tas bort) för att återge den överenskomna ordalydelse som anges nedan.

Produktresumé

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

För läkemedel som innehåller metformin som enda aktiv substans:

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

GFR ml/min	Total maximal dygnsdos (ska delas upp i 2–3 doser dagligen)	Att beakta
60–89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart.
30–44	1000 mg	Startdosen är högst halva den maximala dosen.
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

[Doseringstabellen ovan ska anpassas på följande sätt för produkter med förlängd frisättning som innehåller metformin som enda aktiv substans:

- Total maxdos för patienter med en GFR på 60–89 ml/min ska vara densamma som den för närvarande godkända dosen till vuxna med normal njurfunktion.

-Texten: "(ska delas upp i 2–3 doser dagligen)" ska strykas.]

För läkemedel med en fast doskombination som innehåller metformin:

• **Avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt**

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av [läkemedlets namn] finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	[annan monokomponent]
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	[relevant text]
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
< 30	Metformin är kontraindicerat.	

För produkter som innehåller metformin som enda aktiv substans och för kombinationsprodukter med fast dos innehållande metformin:

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis)
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidosis. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte.

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Bipacksedel

[Följande texter ska på lämpligt sätt läggas till eller ersätta befintliga texter för läkemedel som innehåller metformin som enda komponent och även för läkemedel som innehåller en fast doskombination med metformin.]

Avsnitt 2: Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> <läkemedlets namn>

- <Ta><Använd> inte <läkemedlets namn>:
 - om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
 - om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- Varningar och försiktighet

Risk för laktatacidos

<Läkemedlets namn> kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom). Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta <läkemedlets namn> under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta <läkemedlets namn> och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos eftersom tillståndet kan leda till koma. Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

[...]

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta <läkemedlets namn> under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta <läkemedlets namn> och när du ska börja ta det igen.

[...]

Under behandling med <läkemedlets namn> kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

- Andra läkemedel och <läkemedlets namn>

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta <läkemedlets namn> före eller vid tidpunkten för injektionen.. Läkaren avgör när du måste sluta ta <läkemedlets namn> och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av <läkemedlets namn>. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

[...]

- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).

- <Läkemedlets namn> med alkohol

Undvik högt alkoholintag medan du tar <läkemedlets namn> eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Avsnitt 3: Hur du <tar><använder> <läkemedlets namn>

<Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren skriva ut en lägre dos.> [Texten ska inkluderas endast för produkter där dosminskning rekommenderas, och endast om specifik information om dosen anges i bipacksedeln.]

Avsnitt 4: Eventuella biverkningar

[Inkluderas bland de allvarligaste biverkningarna i början av avsnitt 4:]

<Läkemedlets namn> kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta <läkemedlets namn> och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.