

Příloha III

Dodatky k příslušným bodům informací o přípravku

Poznámka:

Tyto dodatky k příslušným bodům informací o přípravku jsou výsledkem referral procedury (přezkoumání).

Informace o přípravku mohou být následně aktualizovány kompetentními orgány členského státu, a to dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem, a v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III směrnice 2001/83/ES.

Úpravy relevantních částí informací o přípravku

Existující informace o přípravku je třeba upravit (vlození, náhrada nebo vymazání textu dle relevance), aby odpovídaly níže uvedeným formulacím.

A. Souhrn údajů o přípravku

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tuto část je třeba upravit následovně:]

Pro přípravky obsahující metformin jako samostatnou účinnou látku:

Dávkování

[...]

Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR ml/min	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3 000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2 000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikován.

[...]

[Výše uvedenou tabulku dávkování je třeba u přípravků s prodlouženým uvolňováním obsahujících metformin jako samostatnou účinnou látku upravit následovně:

- Maximální celková denní dávka pro pacienty s GFR 60-89 ml/min má být stejná jako aktuálně schválená dávka pro dospělé s normálními renálními funkcemi.

- Text: „(rozdělit do 2-3 denních dávek)“ má být vymazán.]

Pro přípravky obsahující metformin ve fixní kombinaci dávky:

Dávkování

[...]

Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min)

[...]

Porucha funkce ledvin

[...]

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku [název přípravku], je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

[...]

GFR ml/min	Metformin	[další jednotlivá složka]
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	[příslušný text]
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
< 30	Metformin je kontraindikován.	

[...]

Pro přípravky obsahující metformin jako samostatnou účinnou látku a pro přípravky obsahující metformin ve fixní kombinaci dávky:

4.3 Kontraindikace

[Tuto část je třeba upravit následovně:]

[...]

- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Varování je třeba upravit následovně:]

[...]

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómátem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

[...]

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

[...]

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

[...]

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

[...]

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Formulaci je třeba upravit následovně:]

[...]

Souběžné použití se nedoporučuje

[...]

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

[...]

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

[...]

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

[...]

B. Příbalová informace

[Následující texty je třeba doplnit nebo nahradit původní texty dle relevance:]

- **Bod 2: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <Název přípravku> <užívat> <používat>**

- <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek <Název přípravku>:

[...]

- Pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.

[...]

- Pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.

[...]

- Upozornění a opatření

Riziko laktátové acidózy

Přípravek <Název přípravku> může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater

a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

[...]

Ukončete užívání přípravku <Název přípravku> na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmů, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

[...]

Ukončete užívání přípravku <Název přípravku> a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

[...]

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

[...]

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku <Název přípravku> v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem <Název přípravku> ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

[...]

Během léčby přípravkem <Název přípravku> bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

- Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku <Název přípravku> ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem <Název přípravku> ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

[...]

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku <Název přípravku>. Je zvláště důležité uvést následující:

[...]

- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika),
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib),
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).

- <Název přípravku> s alkoholem

Během užívání přípravku <Název přípravku> se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

- **Bod 3: Jak se přípravek <Název přípravku> <užívá> <používá>**

[...]

<Pokud máte zhoršenou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku.> [Text, který je třeba zahrnout u přípravků s doporučením snížení dávky, pouze pokud PIL poskytuje specifické informace o dávce.]

[...]

- **Bod 4: Možné nežádoucí účinky**

[Zahrnout mezi nejzávažnější nežádoucí účinky v horní části bodu 4:]

[...]

Přípravek <Název přípravku> může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku <Název přípravku> a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

[...]