

### **III lisa**

## **Ravimiteabe asjakohaste lõikude muutused**

*Märkus:*

Need ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe oluliste osade muudatused tulenevad esildismenetlusest.

Selle tulemusel võivad liikmesriikide pädevad asutused koostöös referentliikmesriigiga raviminfot vajadusel uuendada, lähtudes direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis kirjeldatud protseduuridest.

Olemasolevat ravimiinfot tuleb muuta (teksti lisamine, asendamine või kustutamine vastavalt vajadusele) allpool esitatud heakskiidetud sõnastuse kajastamiseks .

## Ravimi omaduste kokkuvõte

### Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Ainult metformiini sisaldavad ravimid:

##### Annustamine

*Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

##### *Neerukahjustus*

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb hinnata glomerulaarfiltratsiooni (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

GFR ml/min	Maksimaalne ööpäevane koguanus (jagatuna 2...3 annuseks)	Täiendavad asjaolud, mida arvesse võtta
60...89	3000 mg	Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.
45...59	2000 mg	Enne ravi alustamist metformiiniga tuleb üle vaadata tegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4). Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.
30...44	1000 mg	
<30	-	Metformiin on vastunäidustatud.

[Eeltoodud annustamistabelit tuleb kohandada ainult metformiini sisaldavate toimeainet aeglustatult vabastavate ravimvormide puhul järgmiselt:

- Maksimaalne ööpäevane koguanus patsientidele glomerulaarfiltratsiooni kiirusega 60...89 ml/min on sama, mis on praegu heakskiidetud annus normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele.
- Teksti: „(jagatuna 2...3 annuseks)“ ei pea lisama.

#### Metformiini sisaldavad fikseeritud kombinatsioonravimid:

##### Annustamine

*Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

##### *Neerukahjustus*

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub [ravimi nimi] sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	[teine toimeaine]
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	[asjakohane tekst]
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	

Ainult metformiini sisaldavate ravimite ka metformiini sisaldavate fikseeritud annuse kombinatsioonravimite puhul:

#### Lõik 4.3 Vastunäidustused

- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos)
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min)

#### Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Laktatsidoos*

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpothermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemuses on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

##### *Jodeeritud kontrastaine manustamine*

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

##### *Neerufunktsioon*

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

#### *Kirurgia*

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

### **Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

#### *Alkohol*

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

#### *Jodeeritud kontrastaine*

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

#### *Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust*

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

### **Pakendi Infoleht**

Ainult metformiini sisaldavate ravimite ja metformiini sisaldavate fikseeritud annuse kombinatsioonravimite ravimiinfodesse tuleb lisada järgnev tekst või asendada sellega olemasolev tekst vastavalt vajadusele.

### **Lõik 2: Mida on vaja teada enne <ravimi nimi> <võtmist> <kasutamist>**

- o Ärge <võtke> <kasutage> <ravimi nimi>:
  - Kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud.
  - Kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- o Hoiatused ja ettevaatusabinõud

### **Laktatsidoosi risk**

<Ravimi nimi> võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

**Katkestage <ravimi nimi> võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni** (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus,

palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

**Katkestage <ravimi nimi> võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.**

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

[...]

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama <ravimi nimi> võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi <ravimi nimi>.

[...]

Ravi ajal <ravimi nimi> kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

- o Muud ravimid ja <ravimi nimi>

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama <ravimi nimi> võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi <ravimi nimi>.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada <ravimi nimi> annust. Eriti oluline on rääkida:

[...]

- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid)
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib)
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid)

- o <Ravimi nimi> alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist <ravimi nimi> võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

### **Lõik 3: Kuidas <ravimi nimi> <võtta> <kasutada>**

<Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.> [Tekst tuleb lisada vaid ravimite korral, mille puhul on soovitatud annuse vähendamist, vaid sel juhul, kui pakendi infolehel on esitatud annuse kohta konkreetset teavet.]

### **Lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed**

[Lisada lõigu 4 algusesse kõige tõsisemate kõrvaltoimete juurde:]

<Ravimi nimi> võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui see juhtub, peate te lõpetama <ravimi nimi> võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.