

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metforal 850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 662,9 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett. Valged, ovaalsed, kaksikkumerad, poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

2. tüüpi diabeedi ravi, eelkõige ülekaalulistel patsientidel, et saavutada piisav kontroll vere glükoosisisalduse üle.

- Täiskasvanutel võib Metforal'i kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10 aastastel lastel ja noorukitel võib Metforal'i kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel on metformiinvesinikkloriidi kasutatud esmavaliku ravimina pärast dieetravi ebaõnnestumist, on täheldatud diabeedi tüsistuste vähenemist (vt lõik 5.1).

Metforal'i kasutamist peab toetama dieedi järgimine ja piisav füüsiline koormus.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

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

##### Monoteerapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete diabeedivastaste toimeainetega

- Tavaliseks algannuseks on üks tablett 2...3 korda ööpäevas, võetuna toidukorra ajal või pärast sööki.

10...15 päeva järel tuleb annust kohandada vastavalt vere suhkrusisaldusele. Annuse järk-järguline suurendamine võimaldab seedetrakti taluvust parandada.

Maksimaalne soovitatav annus on 3 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, võetakse jagatuna kolmeks annuseks.

- Kui patsient plaanitakse teiselt suukaudselt diabeedivastastelt toimeainelt üle viia metformiinile, tuleb katkestada teise toimeaine võtmine ja alustada metformiinvesinikkloriidi manustamist eespool nimetatud annuses.

### Kombinatsioon insuliiniga

Parema kontrolli saavutamiseks vere suhkrusisalduse üle võib kasutada metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombineeritud ravi. Metformiinvesinikkloriidi manustatakse tavalises algannuses 850 mg 2 või 3 korda ööpäevas, kuid insuliini annust reguleeritakse vastavalt mõõdetud veresuhkru väärtustele.

### Eakad

Neerufunktsiooni võimaliku häirimise tõttu eakatel tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni näitajatele. Vajalik on neerufunktsiooni näitajate regulaarne hindamine (vt lõik 4.4).

### 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.

### Lapsed:

Monoteraapia ja kombinatsioonravi insuliiniga

- Metforal'i võib kasutada lastel alates 10. eluaastast ja noorukitel.
- Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi üks kord ööpäevas söögi ajal või pärast sööki.

Pärast 10 kuni 15 päeva möödumist tuleb annust kohandada vastavalt veresuhkru mõõtmise tulemustele. Aeglane annuse suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne soovitatud metformiinvesinikkloriidi annus on 2 g ööpäevas, jaotatuna kaheks või kolmeks manustamise korraks.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos), diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
  - dehüdratsioon,
  - raske infektsioon,
  - šokk.
- Jodeeritud kontrastainete veenisise manustamine (vt lõik 4.4).
  - Haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat (ägeda kuluga haigus või kroonilise haiguse süvenemine), näiteks: dekompanseeritud südamepuudulikkus,
    - hingamispuudulikkus,
    - hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
    - šokk.

– Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmned 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.

Metformiini ravi 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, pikaajane paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

##### Diagnoosimine

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 laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Arstid peaksid hoiatama patsiente laktatsidoosi riski ja sümptomite osas.

##### Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2.:

- normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vähemalt kord aastas;
- patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi tase on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ning eakatel vähemalt 2...4 korda aastas.

Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Neerufunktsiooni nõrgenemine eakatel on sageli asümptomaatiline. Eriti ettevaatlik tuleb olla olukordades, kus võib tekkida neerufunktsiooni häirimine, näiteks ravi alustamisel hüpertensioonivastase, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVR).

##### Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkeks. Patsientidel, kellel on stabiilne krooniline südamepuudulikkus võib metformiini kasutada südame- ja neerufunktsiooni regulaarsel jälgimisel. Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidele on metformiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Jodeeritud kontrastainete 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.

##### 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 taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

### Teised ettevaatusabinõud

- Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieeti koos süsivesikute tarbimise ühtlase jaotamisega kogu päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama vähendatud energiasisaldusega dieeti.
- Diabeedi jälgimiseks tuleb regulaarselt teha laboratoorseid uuringuid.
- Metformiin üksi ei põhjusta hüpoglükeemiat, kuid ettevaatlik tuleb olla selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või teiste suukaudsete diabeediravimitega (nt sulfonüüluureate ja meglitiniididega).

### Lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab II tüüpi diabeedi diagnoos olema kinnitatud.

Üheaastaste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini kasutamisel toimet kasvule ja puberteedile. Kuna aga pikaajalised uuringud selle kohta puuduvad, siis tuleb patsiente selles suhtes hoolikalt jälgida. Üheaastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende konkreetsete punktide osas ei ole kättesaadavad. Seetõttu tuleb metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteedialisi lapsi selles suhtes hoolikalt jälgida.

### Lapsed vanuses 10...12 eluaastat

Ainult 15 isikut vanuses 10...12 eluaastat osales kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi lastel ja noorukitel. Ehkki metformiini efektiivsus ja ohutus ei erinenud nendel lastel võrreldes vanemate laste ja noorukitega, tuleb olla kasutamise ajal lastel vanuses 10...12 eluaastat eriti ettevaatlik.

## **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.

Väljuda alkoholi või alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist.

#### Jodeeritud kontrastained

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.

Jodeeritud kontrastainete veenisisse manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkimiseni, mis põhjustab metformiini kuhjumist ja suurenenud laktatsidoosi tekkimise riski.

### *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.*

- *Ravimid, millel esineb oluline hüperglükeemiline aktiivsus (nagu glükokortikoidid (süsteemselt ja paikset manustatuna) ja sümpatomimeetikumid):*

Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisisalduse jälgimine, eriti ravi alguses. Vajadusel kohandada metformiini annust ravi ajal nende ravimitega ja pärast selle lõpetamist.

#### *Orgaaniliste kationide transporterid (OCT)*

Metformiin on mõlema transporteri OCT-1 ja OCT-2 substraat.

Metformiini kasutamisel koos:

- OCT-1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib metformiini toime nõrgeneda;

- OCT-1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib suurenda gastrointestinaalne imendumine ja metformiini toime;
- OCT-2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib väheneda metformiini renaalne eliminatsioon ja seega suurenda metformiini plasmakontsentratsioon;
- OCT-1 ja OCT-2 inhibiitorid (nagu krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja neerude kaudu eritumist.

Ettevaatlikult tuleb kasutada neid ravimeid koos metformiiniga, eriti neerukahjustusega patsientidel, kuna metformiini plasmakontsentratsioon võib suurenda. Vajadusel tuleb kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad mõjutada metformiini toimet.

#### **4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Kontrollimata rasedusaegse diabeediga (gestatsiooni- või permanentsega) kaasneb kaasasündinud väärengute ja perinataalse surma riski suurenemine.

Piiratud andmed metformiini kasutamisest raseduse ajal ei viita kongenitaalsete väärengute suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ole ilmnenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule.

Kui patsient plaanib rasestuda, samuti raseduse ajal, on soovitatav, et diabeeti ei ravita metformiiniga, vaid vere suhkrusisalduse hoidmiseks võimalikult lähedal normaalsele tasemele tuleb kasutada insuliini, et vähendada ebanormaalsest vere suhkrusisaldusest põhjustatud loote väärengute tekke riski.

##### Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade poolt rinnaga toidetud vastsündinutel/imikutel ei ole metformiini kõrvaltoimeid täheldatud. Kuna andmed on piiratud, ei ole metformiinravi ajal rinnaga toitmine siiski soovitatav. Otsuse tegemisel, kas lõpetada lapse rinnaga toitmine, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ning lapsel tekkida võivate potentsiaalsete kõrvaltoimete riski.

##### Fertiilsus

Isaste või emaste rottide fertiilsust ei mõjutanud metformiini nii kõrge kui 600 mg / kg / päevas annuse manustamine, mis on ligikaudu kolm korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatud päevasest annusest põhinedes kehapiina võrdlusel.

#### **4.7. Toime reaktsioonikiirusele**

Metformiini monoterapia ei põhjusta hüpoglükeemiat ja seetõttu ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peavad patsiendid olema teadlikud hüpoglükeemia tekkimise riskist, kui metformiini kasutatakse koos teiste diabeedivastaste toimeainetega (näiteks sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

#### **4.8. Kõrvaltoimed**

Ravi ajal metformiiniga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratud järgmiselt:

Väga sage:	( $\geq 1/10$ )
Sage:	( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )
Aeg-ajalt:	( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )
Harv:	( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )
Väga harv:	( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Metformiini kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv :

laktatsidoos (vt lõik 4.4).

Patsientidel, keda on ravitud pikka aega metformiiniga, on täheldatud vitamiini B<sub>12</sub> imendumise vähenemist koos selle sisalduse vähenemisega seerumis. See võib olla megaloplastilise aneemia võimalik põhjus. Sellist etioloogiat soovitatakse kaaluda, kui patsiendil esineb megaloplastiline aneemia.

#### Närvisüsteemi häired

Sage:

Maitsetundlikkuse häired

#### Seedetrakti häired

Väga sage:

Gastrointestinaalsed häired nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu langus. Need kõrvaltoimed ilmnevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikel juhtudel mööduvad iseenesest. Et vältida nende seedetrakti sümptomite tekkimist, soovitatakse metformiini päevaannus jagada kaheks või kolmeks üksikannuseks ja võtta toidukorra ajal või pärast sööki. Annuse järkjärguline suurendamine võimaldab seedetrakti taluvust parandada.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv:

Nahareaktsioonid nagu erüteem, sügelus, nõgestõbi.

#### Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:

Üksikud teated kõrvalekallete kohta maksatalitluse analüüsides või hepatiit, mis kaob metformiinravi peatamisel.

#### *Lapsed*

Avaldatud ja turuletulekujärgsetes ning kontrollitud kliinilistes uuringutes piiratud pediaatrilisel populatsioonil (10 kuni 16 eluaastat, ravitud 1 aasta jooksul) oli teatatud kõrvaltoimete profiil sarnane täiskasvanutel esinevaga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

### **4.9. Üleannustamine**

Hüpoplükeemiat ei ole täheldatud metformiinvesinikkloriidi annustega kuni 85 g, kuigi sellistel juhtudel on esinenud laktatsidoosi. Suur metformiini üleannustamine või kaasuvad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos vajab vältimatut abi ja seda tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1. Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: suukaudsed vere glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid, biguaniidid

ATC-kood: A10BA02

## Toimemehhanism

Metformiin võib toimida kolme mehhanismi kaudu:

- (1) glükoosi tootmise vähendamine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise teel;
- (2) lihastes insuliinitundlikkuse suurendamine, mis parandab perifeerse glükoosi omastamist ja utiliseerimist;
- (3) glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, toimides glükogeeni süntaasile. Metformiin suurendab membraansete glükoosi transporterite (GLUT) kõikide tüüpide transpordivõimet.

## Farmakodünaamilised toimed

Metformiin on hüperglükeemiavastase toimega biguaanid, mis vähendab nii basaalsel kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seega ei põhjusta hüperglükeemiat.

Inimeste puhul on metformiinil selle glükeemilisest toimest sõltumata soodsad toimed lipiidide metabolismile. Seda on näidatud terapeutiliste annustega kontrollitud keskmise kuni pikaajalise kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust.

Metformiini kasutamist seostati kliinilistes uuringutes kas stabiilse kehakaaluga või tagasihoidliku kaalulangusega.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on kinnitanud vere suhkruisalduse tõhusa kontrolli pikaajalist kasu 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

Ülekaalulisi patsiente raviti metformiiniga pärast seda, kui ainult dieet ei osutunud piisavaks. Ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- igasuguste diabeedi tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiinvesinikkloriidi grupis (29,8 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta),  $p = 0,0023$ , ja võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ning insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta),  $p = 0,0034$ ;
- diabeedist tingitud suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 7,5 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ( $p = 0,017$ );
- üldise suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga 20,6 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ( $p = 0,011$ ) ja võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia gruppidega 18,9 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ( $p = 0,021$ );
- müokardiinfarkti absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ( $p = 0,01$ ).

Metformiinvesinikkloriidi kasutamisel teise rea ravimina kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei ole kliinilistes tulemustes eeliseid leitud.

1. tüüpi diabeedi puhul on metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombinatsiooni valitud patsientidel kasutatud, kuid selle kombinatsiooni kliinilised eelised ei ole ametlikult kinnitatud.

## *Lapsed*

Kontrollitud 1-aastase kestusega kliinilistes uuringutes on piiratud arvul lastel vanuses 10-16 eluaastat saadud samasugune vastus glükeemilise kontrolli osas nagu täiskasvanutel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast metformiini annuse suukaudset manustamist saabub  $T_{max}$  2,5 tunniga. 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50–60%. Pärast suukaudset manustamist oli väljaheites leiduv imendumata osa 20–30%.

Pärast suukaudset manustamist on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatud annuste ja annustamisrežiimide puhul saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24–48 tunni jooksul ja on üldiselt alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne plasmataase ( $C_{max}$ ) isegi maksimaalsete annuste puhul 4 µg/ml.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda vähesel määral. Metformiinvesinikkloriidi 850 mg tableti suukaudse manustamise järel täheldati 40% madalamat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, AUC (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $T_{max}$ ) saavutamiseks kuluva aja pikened 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

#### Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiinvesinikkloriid jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja see saabub ligikaudu samal ajal. Vere punalibled on ilmselt teiseks jaotumisruumiks. Keskmine jaotusruumala ( $V_d$ ) oli vahemikus 63...276 liitrit.

#### Biotransformatsioon

Metformiin eritub uriiniga muutumatul kujul. Inimestel ei ole metaboliite tuvastatud.

#### Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineeritakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamise järel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni kahjustuse puhul väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, mis põhjustab metformiini tõusnud taset plasmas.

#### Lapsed

*Uuring üksikannusega:* Pärast 500 mg metformiinvesinikkloriidi üksikannuse manustamist oli lastel farmakokineetiline profiil samasugune kui täiskasvanutel.

*Uuring korduvannusega:* Andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvate metformiinvesinikkloriidi annuste, 500 mg kaks korda päevas seitsme päeva jooksul, manustamist oli laste maksimaalne plasmakontsentratsioon  $C_{max}$  ja süsteemne ekspositsioon ( $AUC_{0-t}$ ) vähenenud ligikaudu 33% ja 40%, võrreldes täiskasvanutega, kes said vastavalt korduvannuseid 500 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul. Et annus on individuaalselt kohandatud glükeemilise kontrolli alusel, on sellel vaid piiratud kliiniline tähtsus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Hüpromelloos,  
Povidoon K 25,  
Magneesiumstearaat (Ph. Eur) [taimne],

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos,  
Makrogool 6000,  
Titaandioksiid (E 171)

### **6.2 Sobimatus**



Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/alumiiniumblister

Pakendis 30, 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BERLIN-CHEMIE AG  
(MENARINI GROUP)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berliin  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

348601

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020