

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin-ratiopharm 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Metformin-ratiopharm 850 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Metformin-ratiopharm 500 mg

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 389,62 mg metformiinile.

#### Metformin-ratiopharm 850 mg

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 662,36 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

500 mg: valge kuni valkjas ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pressitud märged "93" ja teisel "48". Mõõtmed: 14,7 x 8,1 mm, paksusega 5,9 – 6,9 mm.

850 mg: valge kuni valkjas ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pressitud märged "93" ja teisel "49". Mõõtmed: 17,6 x 8,8 mm, paksusega 8,0 – 9,0 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi täiskasvanutel; eriti ülekaaluliste patsientide puhul, kui dieediga ja füüsilise aktiivsusega ei saavutata veresuhkru taseme piisavat vähenemist.

Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoterapijana või kombinatsioonis teiste suukaudsete antidiabeetikumidega või insuliiniga.

Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoterapijana või kombinatsioonis insuliiniga.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

*Monoterapia ja kombineerimine teiste suukaudsete antidiabeetikumidega.*

- Annustamist tuleb alustada järk-järgult. Tavaline algannus on üks õhukese polümeerikattega tablett (500 mg või 850 mg) 1 kuni 2 korda ööpäevas koos toiduga või pärast sööki. 10...15 päeva pärast tuleb ravimi annust vastavalt määratud veresuhkru väärtusele korrigeerida. Järk-järguline

annuse suurendamine mõjub soodsalt ravimi gastrointestinaalsele taluvusele. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 3 g metformiini.  
Metformin –ratiopharm 850 mg õhukese polümeerikattega tablettide allaneelamise hõlbustamiseks võib neid poolitada. Saadud pooled tuleb manustada üksteise järel ühe annusena.

- Mõne teise suukaudse antidiabeetikumi vahetamisel metformiini vastu tuleb esmalt senine ravi katkestada ja seejärel alustada ravi metformiiniga ülalnimetatud annustes.

#### *Kombineerimine insuliiniga.*

Metformiini ja insuliini võib kombineerida, et saavutada veresuhkru taseme paremat regulatsiooni. Metformiini manustatakse tavaliselt skeemi järgi üks õhukese polümeerikattega tablett 2...3 korda päevas, insuliini manustatakse vastavalt mõõdetud veresuhkru väärtustele.

#### *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.

GFR ml/min	Maksimaalne ööpäevane koguanuss (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 hinnata tegureid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4). Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.
30 - 44	1000 mg	
<30	-	Metformiin on vastunäidustatud.

#### *Eakad patsiendid.*

Eakatel patsientidel peab metformiini tablettide alg- ja säilitusannus nõrgenenud neerufunktsiooni võimaluse tõttu olema väiksem. Igasugusele annuse kohandamisele peab eelnema hoolikas neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed alates 10-eluaastast ja noorukid*

##### *Monoteraapia ja kombineeritud ravi insuliiniga:*

Tavaline algannus on üks õhukese polümeerikattega tablett (500 mg või 850 mg) 1 kord ööpäevas koos toiduga või pärast sööki.

10 kuni 15 päeva pärast tuleb ravimi annust vastavalt veresuhkru väärtustele korrigeerida. Järkjärguline annuse suurendamine mõjub soodsalt ravimi gastrointestinaalsele taluvusele. Maksimaalne soovitatav annus on 2 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas jagatuna 2 või 3 annuseks

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Akuutsed seisundid, mis võivad viia neerufunktsiooni häireteni, nt
  - Dehüdratatsioon
  - Rasked infektsioonid
  - Šokk
- Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4)
- Akuutsed ja kroonilised haigused, mis võivad põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
  - Kardialne või respiratoorne puudulikkus
  - Värske müokardiinfarkt
  - Šokk
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus
- Alkoholism

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Laktatsidoos.

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmned a neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk. Seni teadaolevad laktatsidoosi juhtumid metformiiniga ravimisel puudutasid eelkõige raske neerupuudulikkusega diabeetikuid. Laktatsidoosi juhtusid saab ja peab järgmiste riskifaktorite arvestamisel vähendama (nt halvasti kontrollitud diabeet, ketoneemia, paastumine, ülemäärane alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus ja kõik teised seisundid, millega kaasneb hüpoksia, nagu bakteriaalsed või viiruslikud infektsioonid).

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 hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

##### *Diagnoos:*

Laktatsidoosi ohtu tuleb arvestada kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nagu kõhuvalu ja raske asteenia.

##### Neerufunktsioon.

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) tuleb määrata enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal (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.

Eakate patsientide puhul esineb sageli ja sümptomiteta neerufunktsiooni langus. Eriline ettevaatus on vajalik situatsioonides, kus võivad kujuneda neerufunktsiooni häired (nt enne ravi antihüpertensiivsete ravimite, diureetikumide või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega).

##### Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine.

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusena 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 eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

##### Kirurgilised operatsioonid.

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.

### Lapsed ja noorukid:

II tüüpi diabeedi diagnoos peab olema kinnitatud enne metformiinvesinikkloriid-ravi alustamist.

Ühe-aastase kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei leitud metformiinvesinikkloriidi toimet kasvule ja puberteedieale, kuid sellealased pikaajalised andmed puuduvad. Seetõttu on soovitatav hoolikalt jälgida metformiinvesinikkloriidi toimet neile parameetritele metformiinvesinikkloriidravil olevatel lastel, eelkõige prepuberteedialistel lastel.

### Lapsed vanuses 10...12 aastat:

Laste ja noorukitega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kaasatud vaid 15 isikut vanuses 10...12 aastat. Kuigi metformiinvesinikkloriidi efektiivsus ja ohutus selle vanusegrupi lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, on lastele vanuses 10...12 aastat soovitatav ravimit määrata erilise ettevaatusega.

### Edasised ettevaatusabinõud.

Kõik patsiendid peavad oma dieeti jätkama, kusjuures tuleb jälgida süsivesikute ühtlast jaotumist terve päeva peale. Ülekaalulised patsiendid peavad oma madala kalorsusega dieeti jätkama.

Diabeedi kontrolli all hoidmiseks tuleb korrapäraselt teostada rutiinseid laboriuuringuid.

Metformiin üksinda ei põhjusta hüpoglükeemiat; siiski tuleb kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureatega olla ettevaatlik, kuna see võib põhjustada hüpoglükeemiat. Sümptomiteks võivad olla: äkiline higistamine, värisemine, südamekloppimine, rahutusseisundid, hundiisu. Süveneva hüpoglükeemia korral võib patsient teadvuse kaotada.

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

### Mittesoovitavad kombinatsioonid.

#### Alkohol

Ägeda alkoholimürgistuse korral esineb suurenenud laktatsidoosi oht, eelkõige järgmistel juhtudel:

- Paastumine või alatoitumine
- Maksakahjustus

Vältida alkoholi tarbimist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid.

#### Joodi sisaldavad kontrastained.

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarsel manustamisel võib tekkida neerupuudulikkus ja seega metformiini kumulatsioon, nii et esineb suurenenud laktatsidoosi oht.

Metformiinravi tuleb ajutiselt katkestada röntgenuuringu protseduuri ajaks või enne seda ja seda ei tohi uuesti alustada enne 48 tunni möödumist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus.

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat 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 lingüidiureetikumid.

Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikoidid (süsteemseks ja lokaalseks kasutamiseks),  $\beta_2$ -agonistid ja diureetikumid omavad sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsiente tuleb viimasest informeerida ja soovitada neil lasta reeglipäraselt kontrollida veresuhkru väärtust, eelkõige just ravi alguses. Metformin-ratiopharm'i annust tuleb ravi ajal eespool nimetatud ravimitega vajadusel koheselt korrigeerida, nagu ka peale nende ravimite võtmise katkestamist.

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada veresuhkru taseme langust. Metformin-ratiopharm'i annust tuleb vajadusel koheselt korrigeerida teraapia ajal AKE-inhibiitoritega, nagu ka peale viimaste ärajätmist.

Ravimid, mis pärsivad metformiini eritumist, nt tsimetidiin, võivad suurendada laktatsidoosi tekkeriski.

Diureetikumid, eriti lingudiureetikumid, võivad suurendada laktatsidoosi riski neerutalitlust vähendava potentsiaali tõttu.

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

##### Rasedus

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

Piiratud andmed metformiini kasutamisest raseduse ajal ei viita suurenenud kongenitaalsete väärarengute suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ole ilmnenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui patsient plaanib rasedust ja raseduse ajal on soovitatav, et diabeeti ei ravitaks metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini, et hoida vere glükoositaset nii normi lähedal kui võimalik, et vähendada riski loote väärarengute tekkeks.

##### Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toidetud vastsündinutel/imikutel ei ole 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 kehapinna võrdlusel.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Monoteraapia Metformin-ratiopharm'iga ei põhjusta hüpoglükeemiat ega avalda seetõttu toimet autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Patsiente tuleb siiski informeerida, et metformiini samaaegsel kombineerimisel teiste antidiabeetikumidega (sulfonüüluurea, insuliin, repagliniid) esineb hüpoglükeemia oht.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimete esinemissagedus:

Väga sage (>1/10)

Sage (>1/100, <1/10)

Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)

Harv (>1/10000, <1/1000)

Väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud)

##### Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu langus.

Need kõrvaltoimed esinevad enamasti ravi alguses ja kaovad enamikel juhtudel iseenesest. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini manustada peale sööki või söögi ajal 2 või 3 üksikannusena.

Annuse järk-järguline suurendamine võib samuti aidata seedetrakti kõrvaltoimete vähendamisel.

Sage: maitsetundlikkuse muutused

##### Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häire

Aeg-ajalt : peavalu, pearinglus, väsimus.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos (0,03 juhtu/1000 patsient-aasta kohta) (vt lõik 4.4).

Vitamiin B<sub>12</sub> imendumise vähenemine ja sisalduse langus seerumis pikaajalise metformiini teraapia korral. Sellise etioloogia võimalust tuleb kaaluda juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia..

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: naharekatsioonid nagu erüteem, pruuritus, urtikaaria.

#### Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiidi või maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded, mis pöörduvad pärast metformiinravi katkestamist.

#### Lapsed

Avaldatud, turuletulekujargsetel ning kontrollitud kliiniliste uuringute andmetel teatati piiratud hulgal pediatrilisel populatsioonil vanuses 10 kuni 16 aastat, kes said ravi 1 aasta jooksul, kõrvaltoimetest, mis olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui on teatatud täiskasvanutel.

#### 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.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Hüpoglükeemiat ei täheldatud isegi kuni 85 g metformiini manustamisel, kuigi sellistes tingimustes kujunes laktatsidoos. Tugeval üleannustamisel või kaasuvate riskide olemasolul võib kujuneda laktatsidoos, viimane vajab kiiret haiglaravi. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained; Vere glükoosisisaldust vähendavad ained; Biguaanidid; metformiin, ATC-kood: A10BA02

Metformiin on antihüpoglükeemilise toimega biguaanidi derivaat, vähendades nii basaalselt kui söömisjärgset vere glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seetõttu hüpoglükeemiat.

Metformiini toime põhineb tõenäoliselt kolmel mehhanismil:

- 1) Glükoosi produktsiooni vähenemine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise tõttu.
- 2) Lihaskoe insuliinitundlikkuse tõus ja seega glükoosi omastamise ning utiliseerimise tõus perifeerselt.
- 3) Glükoosi imendumise aeglustumine soolest.

Metformiin stimuleerib glükogeensüntaasile toimet avaldades intratsellulaarset glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab kõigi siiani teadaolevate membraani koosseisu kuuluvate glükoosi transportproteiinide (GLUT) mahtuvust.

Inimestel avaldab metformiin sõltumata oma toimest veresuhkru tasemele soodsat mõju rasvade ainevahetusele, mida tõestati keskmise pikkusega ja pikaajalistes kontrollitud uuringutes raviannuste manustamisel. Metformiin viib üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taseme languseni.

#### Kliiniline efektiivsus:

Ühes prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis kinnitust veresuhkru taseme pikaajalise kontrollimise kasulikkus II tüüpi diabeediga patsientidel.

Ülekaalulistel patsientidel, keda dieedi ebaõnnestumisel üksnes metformiiniga raviti, läbi viidud uuringu tulemuste analüüsil saadi järgmised andmed:

- Diabeedi tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiini grupis (29,8 juhtu/1000 patsient-aasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu/1000 patsient-aasta kohta),  $p=0,0023$ , kui ka võrreldes sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu/1000 patsient-aasta kohta),  $p=0,0034$ ;
- Diabeediga seotud suremuse absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis (7,5 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), üksnes dieedi kasutamisel oli vastav näitaja 12,7 juhtu/1000 patsient-aasta kohta,  $p=0,017$ ;
- Üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis 13,5 juhtu 1000 patsient-aasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu/1000 patsient-aasta kohta),  $p=0,011$ , ja võrreldes sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu/1000 patsient-aasta kohta),  $p=0,021$ ;
- Müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis 11 juhtu/1000 patsient-aasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu/1000 patsient-aasta kohta,  $p=0,01$ ;

Metformiini kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei leitud mingeid eeliseid kliinilise tulemuse seisukohast.

I tüüpi diabeediga väljavalitud patsientidel rakendati kombinatsioonravi metformiini ja insuliiniga, kuid selle kombinatsiooni kliinilist eelist ei ole suudetud ametlikult kindlaks teha.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

Peale metformiini suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon ( $T_{max}$ ) 2,5 tunniga. 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tableti manustamisel on absoluutne biosaadavus tervetel patsientidel u 50...60%. Imendumata ja väljaheitega eritatud fraktsioon on suukaudsel manustamisel 20...30%.

Metformiin imendub peale suukaudset manustamist mittetäielikult ja näitab küllastumistendentsi. Eeldatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika ei ole lineaarne.

Soovitatud annustes ja tavapäraste annustamiseintervallide korral saavutatakse püsikontsentratsioonid 24...48 tunni jooksul, ning need jäävad üldiselt alla 1 µl/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) isegi maksimaalsete annuste korral 4 µl/ml. Toit vähendab ja mõningal määral ka aeglustab metformiini imendumist, mida demonstreerib umbes 40% madalam maksimaalne plasmakontsentratsioon ja 25% madalam *AUC* (*area under the curve*) ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $T_{max}$ ) saavutamiseks kuluva aja pikenedamine 35 minuti võrra pärast ühekordse 850 mg annuse manustamist koos toiduga. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

### *Jaotumine*

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral ja kuhjub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on samal ajahetkel väiksem kui plasmal. Erütrotsüüdid kujutavad endast tõenäoliselt sekundaarset jaotusreservuaari. Keskmine jaotusruumala jääb vahemikku 63 ja 276 liitrit.

#### *Biotransformatsioon*

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Seni ei ole inimesel metformiini metaboliite kindlaks tehtud.

#### *Eritumine*

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiin eritub peamiselt glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmal ligikaudu 6,5 tundi. Neerupuudulikkuse korral on metformiini poolväärtusaeg pikenenud ja renaalne kliirens vähenenud vastavalt kreatiniini kliirensi vähenemisele, mis viib metformiini plasmatasemete tõusuni.

#### *Biosaadavus*

- Metformin-ratiopharm 500 mg

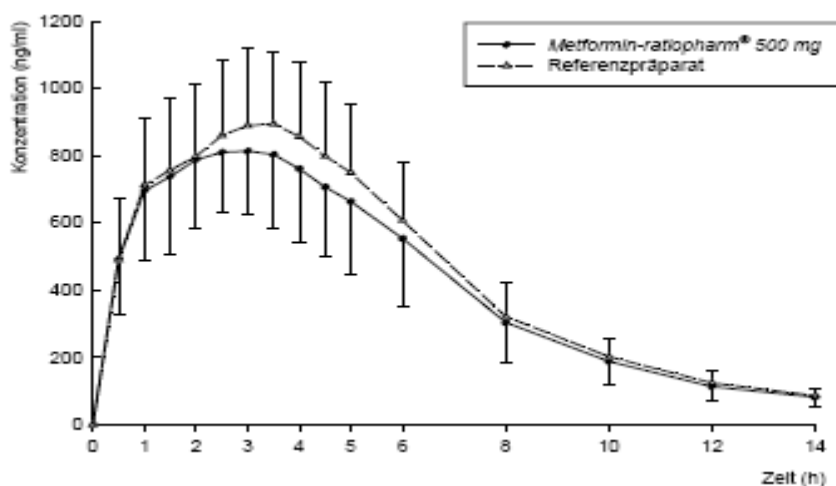
Metformin-ratiopharm 500 mg kohta viidi 1998. aastal läbi referentspreparaadiga võrdlev bioaadavuse uuring 24 katsealusel. Uuring andis järgmised tulemused:

Metformiini farmakokineetilised parameetrid peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 500 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust:

	<b>Metformin-ratiopharm 500 mg</b> (MW±SD)	<b>Referentspreparaat</b> (MW±SD)
C <sub>max</sub> [ng/ml]	922,4 ± 260,5	998,7 ± 228,5
t <sub>max</sub> [h]	2,8 ± 1,0	2,7 ± 1,1
AUC [h x µg/ml]	6,28 ± 1,60	6,75 ± 1,44

C <sub>max</sub>	maksimaalne plasmakontsentratsioon
t <sub>max</sub>	maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajahetk
AUC	kontsentratsiooni-aja-kurvi alune pindala
MW	keskväärtus
SD	standardhälve





Joon. 1: Metformiini plasmakontsentratsiooni aritmeetiline keskvärtus ja standardhälve peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 500 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust.

*Biosaadavuse/bioekvivalentsuse tulemus*

Metformin-ratiopharm 500 mg keskmine relatiivne biosaadavus võrreldes referentspreparaadiga: 93,03 % (arvutatud aritmeetiliste keskvärtuste järgi). Farmakokineetiliste parameetrite AUC,  $C_{max}$  ja  $t_{max}$  statistilise hindamise alusel on bioekvivalentsus tõestatud (asendatav referentspreparaadi vastu).

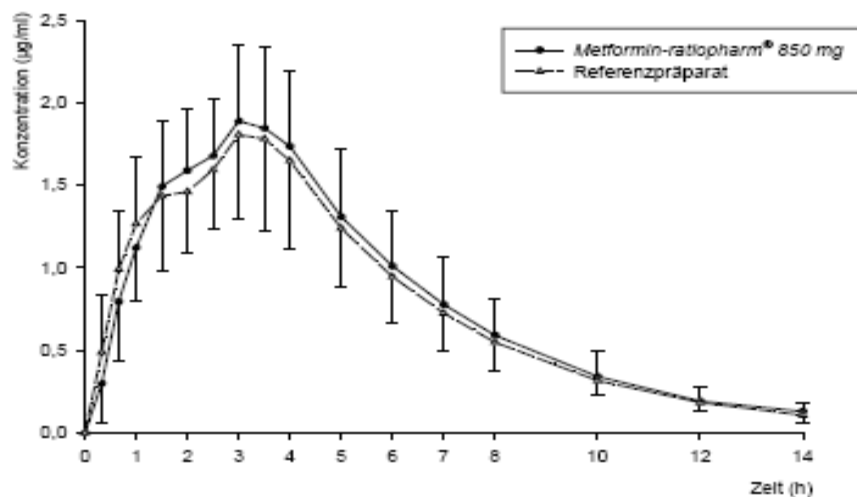
- Metformin-ratiopharm 850 mg

Metformin-ratiopharm 850 mg kohta viidi 1995. aastal läbi referentspreparaadiga võrdlev biosaadavuse uuring 20 katsealusel. Uuring andis järgmised tulemused:

Metformiini farmakokineetilised parameetrid peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 850 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust:

	<b>Metformin-ratiopharm 850 mg</b> (MW±SD)	<b>Referentspreparaat</b> (MW±SD)
$c_{max}$ [µg/ml]	2,08 ± 0,46	1,98 ± 0,53
$t_{max}$ [h]	2,93 ± 0,80	3,05 ± 0,76
AUC [h x µg/ml]	12,08 ± 2,92	11,62 ± 2,72

$C_{max}$  maksimaalne plasmakontsentratsioon  
 $t_{max}$  maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajahetk  
AUC kontsentratsiooni-aja-kurvi alune pindala  
MW keskvärtus  
SD standardhälve



Joon. 1: Metformiini plasmakontsentratsiooni aritmeetiline keskvärtus ja standardhälve peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 850 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust.

#### *Biosaadavuse/bioekvivalentsuse tulemus*

Metformin-ratiopharm 850 mg keskmine relatiivne biosaadavus võrreldes referentspreparaadiga: 104,0 % (arvutatud aritmeetiliste keskvärtuste järgi). Farmakokineetiliste parameetrite AUC,  $C_{max}$  ja  $t_{max}$  statistilise hindamise alusel on bioekvivalentsus tõestatud (asendatav referentspreparaadi vastu).

#### Lapsed

Üksikannuse uuring: Pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamist pediatrilistele patsientidele esinesid sarnased farmakokineetilised omadused nagu ilmnesid tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: Pärast korduvaid 500 mg annuseid 2 korda päevas pediatrilistel patsientidel 7 päeva jooksul vähenesid keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vastavalt 33% ja 40% võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg annuseid 2 korda päevas 14 päeva jooksul. Kuna annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli põhjal, on see kliiniliselt väheoluline.

### 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

Povidoon K30, kolloidne veevaba räni, magneesiumstearaat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 400.

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

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

Läbipaistev PVC/PVDC alumiinium blisterpakend  
OPA/PVC/PVDC alumiinium blisterpakend  
Pakendis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksamaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Metformin-ratiopharm 500 mg: 364001  
Metformin-ratiopharm 850 mg: 364101

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2020