

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin Sandoz 850 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
INN. *Metforminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Metformin Sandoz 850 mg on valge ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, pikkusega 19 mm ja laiusega 6,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „M 850“ ning teisel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi, eriti ülekaalulistel patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoterapiana, kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.

Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoterapiana 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

Annustamine

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

Metformiinvesinikkloriidi soovitatav algannus on 500 mg või 800 mg 2...3 korda ööpäevas lähtuvalt patsiendi seisundist.

Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kasutada koos, et saavutada paremat kontrolli vereglükoosi taseme üle. Metformiinvesinikkloriidi tavaline algannus on 500 mg või 850 mg 2...3 korda ööpäevas ja insuliini annus on reguleeritud vastavalt vereglükoosi väärtusele.

Patsientide erirühmad

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 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 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

Metformiini ohutus ja tõhusus ei ole alla 10 aasta vanustel lastel kindlaks tehtud. Maksimaalne soovitatav päevane annus üle 10-aastastel lastel on 2000 mg (vt ka lõik 4.4).

Eakad

Et metformiin eritataks organismist neerude kaudu ja eakatel patsientidel kipub neerufunktsioon olema halvenenud, tuleb metformiini kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida. Metformiini annustamine tuleb kohandada vastavalt neerufunktsioonile (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Metformiini tuleb gastrointestinaalsete kõrvaltoimete vähendamiseks võtta koos toiduga. Aeglane annuse suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus metformiinvesinikkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat (vt lõik 4.4), nagu
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.4).
- Samaaegne jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4).

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, pikaegne 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.

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.

Samal ajal kasutatud ravimid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni või metformiinvesinikkloriidi dispositsiooni

Samal ajal kasutatud ravimid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, annavad tulemuseks märkimisväärseid muutusi hemodünaamikas või mõjutavad metformiinvesinikkloriidi dispositsiooni, nii näiteks tuleb ettevaatusega kasutada neerude tubulaarse sekretsiooniga eritatavaid katioonseid ravimeid (vt lõik 4.5).

Joodi sisaldava intravaskulaarse kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusena metformiin kuhjub ja 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.

Hüpoksiaga kulgevad haigusseisundid

Kardiovaskulaarset kollapsit (šokki), ägedat kongestiivset südamepuudulikkust, ägedat müokardiinfarkti ja teisi hüpokseemiaga iseloomustatavaid haigusseisundeid on seostatud laktatsidoosiga ning need võivad põhjustada prerenaalset asoteemiat. Kui niisugused nähud ilmnevad metformiini saavatel patsientidel, tuleb see ravi kohe katkestada.

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.

Alkoholi tarbimine

Teadaolevalt alkohol võimendab metformiinvesinikkloriidi toimet laktaadi ainevahetusele. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei pruugiks metformiini tarvitamise ajal ülemäära alkoholi (vt ka lõik 4.3).

Maksakahjustus

Maksakahjustust on seostatud laktatsidoosiga, mis on metformiinvesinikkloriidi kasutamise üheks riskiks, mistõttu tuleb metformiini kasutamist vältida patsientidel, kellel esineb maksahaiguse kliiniline või laboratoorne leid (vt lõik 4.3).

B₁₂-vitamiini sisaldus

Metformiini on ligikaudu 7%-l patsientidest seostatud kliiniliste nähtudeta seerumi B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemisega. Niisugune vähenemine on väga harva seotud aneemiaga ja see näib kiiresti mööduvat metformiinvesinikkloriidi kasutamise katkestamise ja/või B₁₂-vitamiini lisamisega raviskeemi. Metformiini kasutataval patsientidel on soovitatav vähemalt kord aastas mõõta

hematoloogilisi näitajaid ning mis tahes ilmset kõrvalekallet normist peab vajalikul viisil uurima ja ravima. Näib, et teatud isikutel (näiteks nendel, kellel esineb B₁₂-vitamiini või kaltsiumi mitteametlikult tarbimine või imendumine) on eelsoodumus normist väiksema B₁₂-vitamiini sisalduse kujunemiseks. Nendel patsientidel puhul on kasulik rutiinselt mõõta seerumi B₁₂-vitamiini sisaldust vähemalt iga 2...3 aasta tagant.

Varem hästi kontrolli all olnud sümptomitega 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Kui varem metformiinraviga hästi kontrolli all olnud sümptomitega 2. tüüpi diabeediga patsientidel tekivad laboratoorses analüüsis normist kõrvalekalded või kliiniliselt tuvastatud haigestumine (iseäranis ebaselge ja halvasti määratletav haigestumine), siis tuleb nende seisundit kohe hinnata ketoatsidoosi ja/või laktatsidoosi suhtes. Kui ilmneb ükskõik kumb atsidoosi vorm, siis tuleb metformiini kasutamine kohe peatada ja võtta vajalikud meetmed.

Hüpoplükeemia

Harilikult üksnes metformiini kasutamisel hüpoplükeemiat ei teki, kuid see võib ilmned, kui söödud toidu energiasisaldus on ebapiisav või kui tugeval füüsilisel pingutusel ei kompenseerita lisaenergiakulu või tarvitatakse alkoholi. Hüpoplükeemilise toime suhtes on tundlikud eakad, kurnatud või alatoitumusega patsiendid ja need, kellel on neerupealise või hüpofüüsi puudulikkus või alkoholimürgistus. Hüpoplükeemia võib raskesti äratuntav olla vanuritel ja beetablokaatoreid kasutavatel isikutel.

Vere glükoosisisalduse stabiilse kontrolli kadu

Kui mis tahes diabeedi ravirežiimi abil stabiilses seisundis patsient puutub kokku stressiteguritega (näiteks palavik, trauma, infektsioon, kirurgiline operatsioon jt), võib tal ilmned ajutine glükeemilise kontrolli kadu. Sel perioodil võib olla vajalik hoiduda metformiini tarvitamisest ja ajutiselt kasutada insuliini. Metformiini võib taas kasutada pärast akuutse probleemi lahenumist.

Lapsed vanuses 10...12 aastat

Laste ja noorukitega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kaasatud vaid 15 isikut vanuses 10...12 aastat. Kuigi metformiinvesinikloriidi efektiivsus ja ohutus selles vanuses lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, on soovitatav eriline ettevaatus, kui ravimit määratakse lastele vanuses 10...12 aastat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Ägeda alkoholimürgistuse korral, iseäranis samaaegse paastumise, vaegtoitumise või maksapuudulikkuse esinemisel, suureneb metformiinist tingitud laktatsidoosi risk. Vältige alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite kasutamist (vt lõik 4.4).

Joodi sisaldavad kontrastained

Metformiinravi tuleb katkestada enne uuringut või uuringu ajaks. Seda ei tohi 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 4.4).

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

Katioonsed ravimid

Neerude tubulaarse sekretsiooni teel eritatavatel katioonsetel ravimitel (nt amiloriid, digoksiin, morfiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin, ranitidiin, triamteren, trimetoprim või vankomütsiin) on teoreetiliselt võimalik olla vastastiktoime metformiiniga, konkureerides omavahel samades neerude tubulaarse transpordi süsteemides. Nii suureneb tsimetidiiniga kooskasutamisel metformiinisaldus plasmas/veres 60% ja AUC 40%. Metformiin ei mõjuta tsimetiini farmakokineetikat. Kuigi niisugused vastastiktoimed jäävad teoreetilisteks (v.a tsimetiini korral), on selliste kombinatsioonide kasutamisel soovitatav patsiente ning metformiini ja katioonsete ravimite annuseid hoolikalt jälgida.

Sisemise hüperglükeemilise aktiivsusega ravimid

Mõnedel ravimitel on kalduvus tekitada hüpoglükeemiat ja see võib viia glükeemilise kontrolli kadumiseni. Selliste ravimite hulka kuuluvad tiasiidid ja teised diureetikumid, kortikosteroidid, kilpnäärme hormoonpreparaadid, östrogeenid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, fenütoin, nikotiinhape, sümpatomimeetikumid, kaltsiumikanali blokaatorid ja isoniasiid. Selliste ravimite kasutamisel või kasutamise lõpetamise järel soovitakse patsientide glükeemilist kontrolli ja metformiini annustamist hoolikalt jälgida.

Furosemiid

Furosemiid suurendas metformiini C_{max} -i ja AUC-d veres, muutmata metformiini renaalset kliirensit. Metformiin vähendas furosemiidi C_{max} -i ja AUC-d veres, muutmata furosemiidi renaalset kliirensit.

Nifedipiin

Nifedipiin suurendas metformiini imendumist, C_{max} -i ja AUC-d veres ning suurendas metformiini eritumist uriiniga. Metformiin mõjutas nifedipiini omadusi minimaalselt.

Gliburiid

Gliburiid ei muuda metformiini FK/FD näitajaid. Täheldatud on gliburiidi C_{max} -i ja AUC vähenemist, kuid muutused on olnud väga varieeruvad. Seetõttu on nende leidude kliiniline tähendus ebaselge.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmeid metformiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud mingit reproduktiivset toksilisust ega teratogeensust (vt lõik 5.3). Risk lootele või emale on teadmata, sest reproduktiivse toksilisuse loomkatsete tulemused ei prognoosi alati mõju inimesele. 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 väärearengute tekkeks.

Imetamine

Metformiin eritub inimese organismist ka rinnapiimaga. Rinnaga toidetud vastsündinutel või imikutel ei ole kõrvaltoimeid täheldatud. Et olemasolev teave on piiratud, siis ei soovitata metformiinravi ajal rinnaga toita. Rinnaga toitmise katkestamise otsuse tegemisel tuleb arvesse võtta kasu lapsele ja võimalikku kõrvaltoimete riski.

Fertiilsus

Isaste ja emaste rottide fertiilsust ei mõjutanud metformiini manustamine isegi nii suures annuses nagu 600 mg/kg ööpäevas, mis on umbes kolmekordne soovitatav ööpäevane annus inimesele ja mis põhineb kehapindala võrdlusel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alguses on ravimi kõige sagedamad kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus, mis enamikul juhtudest lahenevad iseenesest.

Ravimi kõrvaltoimete kokkuvõte

Ravimi kõrvaltoimed on esitatud allpool MedDRA-süsteemi organklasside alusel. Ravimi kõrvaltoimed on süsteemi igas organklassis järjestatud sageduse alusel, kusjuures kõigepealt esitatakse kõige sagedamad toimed. Ravimi kõrvaltoimed järjestatakse igas sagedusrühmas tõsiduse kahanemise alusel. Sellele lisaks põhineb ravimi iga kõrvaltoime sagedusjärg järgmisel kokkuleppel (CIOMS III): 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 ($< 1/10\ 000$).

Metformiini teadaolevad kõrvaltoimed

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: söögiisu vähenemine

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häired (düsgeusia)

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhupuhitus, iiveldus, lõhulahtisus, kõhuvalu.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: Hepatiit**

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: nahareaktsioonid, nt erüteem, kihelus, urtikaaria.

Uuringud

Väga harv: B₁₂-vitamiini imendumise vähenemine*, maksafunktsiooni analüüsid ebanormaalsed

*B₁₂-vitamiini imendumise vähenemist ühes seerumisisalduse vähenemisega on väga harva täheldatud patsientidel, keda on pikka aega metformiiniga ravitud ja see ei olnud kliiniliselt oluline. Sellist etioloogiat soovitatakse silmas pidada, kui patsiendil on megaloblastiline aneemia.

**Kirjeldatud on üksikuid juhtumeid, kus maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded normist või hepatiit lahenesid metformiinravi katkestamise järel.

Lapsed

Avaldatud ja müügiloa saamise järgsete andmete ning väikese 10...16-aastaste uuritavate arvuga kontrollitud kliiniliste uuringute (ravi kestus 1 aasta) tulemuste kohaselt olid kõrvalnähud lastel ja täiskasvanutel oma olemuselt ja raskusastmelt sarnased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Esinenud on metformiini üleannustamist, sh 50 grammist suuremate koguste sissevõtmist. Hüpotglükeemiast on teatatud 10%-l juhtudest, kuid põhjuslikku seost hüpotglükeemia ja metformiini vahel ei ole tuvastatud. Laktatsidoosist on teatatud ligikaudu 32%-l metformiini üleannustamise juhtudest. Metformiin on dialüüsitav hea hemodünaamika korral kliirensiga kuni 170 ml/min. Seetõttu võib hemodialüüs olla kasulik juhul, kui ravimi organismist eemaldamiseks patsientidel, kellel kahtlustatakse metformiini üleannustamist.

Üleannustamise puhul tuleb alustada sobivat toetusravi patsiendi kliinilise leiu ja sümptomite alusel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere glükoosisisaldust vähendavad ained, Biguaaniidid, ATC-kood: A10BA02

Toimemehhanism

Metformiinvesinikkloriid vähendab glükoosi produktsiooni maksas ja imendumist soolestikust ning parandab tundlikkust insuliini suhtes, suurendades glükoosi transporti rakkudesse ja kasutamist seal. Metformiinvesinikkloriid stimuleerib glükogeeni sünteesi mõjutamise kaudu rakusisest glükogeeni sünteesi ja suurendab rakumembraani spetsiifilist tüüpi glükoosi transporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Metformiinvesinikkloriid parandab 2. tüüpi diabeediga patsientide glükoosi taluvust, vähendades nii basaalselt kui ka postprandiaalselt glükoosisisaldust vereplasmas. Erinevalt sulfonüüluurea preparaatidest ei tekita metformiinvesinikkloriid 2. tüüpi diabeeti põdevatel ja tervetel inimestel (v.a erijuhtumid) hüpoglükeemiat ega põhjusta hüperinsulineemiat. Metformiinravi ei muuda insuliini sekretsiooni, kuigi insuliinisisaldus vereplasmas võib paastuperioodil ja kogu päeva ulatuses tegelikult isegi väheneda.

Inimestel avaldab metformiinvesinikkloriid soodsat mõju lipiidide ainevahetusele. Keskmise ja pika kestusega kontrollitud kliinilistes uuringutes on näidatud, et metformiinvesinikkloriid vähendab terapeutilistes annustes üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide sisaldust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Paastu tingimustes võetud 500 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne bioaadavus on ligikaudu 50...60%. Uuringud, milles tablettidena võeti ühekordse suukaudse annusena 500...1500 mg ja 850...2550 mg metformiinvesinikkloriidi, näitasid proportsionaalsuse puudumist annuse suurendamisel, mis on tingitud pigem imendumise vähenemisest kui eritumise muutumisest. Toidu mõjul metformiinvesinikkloriidi imendumine hilineb ja selle hulk väheneb: uuringutes on leitud koos toiduga manustatud (võrdluses paastu tingimustega) ühe 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti manustamise järel aine maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) vähenemine 40%, kontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala (AUC) vähenemine 25% ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (T_{max}) pikenemine 35 minutit. Nende muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiinvesinikkloriidi ühekordse suukaudse annuse 850 mg näiv jaotusruumala (V/F) on keskmiselt 654 ± 358 l. Metformiinvesinikkloriid seondub tühisel määral plasmavalkudega, seevastu sulfonüüluurea preparaadid on rohkem kui 90% seotud plasmavalkudega. Metformiinvesinikkloriid jaotub erütrotsüütidesse, kõige tõenäolisemalt aja funktsioonina. Tavapäraste annuste ja annustamisviiside korral saavutatakse metformiinvesinikkloriidi tasakaalukontsentratsioon plasmas 24...48 tunniga ja üldiselt on see alla $1 \mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud isegi maksimaalsete annuste korral metformiinvesinikkloriidi maksimaalne sisaldus plasmas $5 \mu\text{g/ml}$.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse organismist uriiniga muutumatul kujul. Inimese organismis ei ole ravimi metaboliite tuvastatud.

Eritumine

Ühekordse intravenoosse annusega uuringud tervetel vabatahtlikel näitavad, et metformiinvesinikkloriid eritatakse muutumata kujul uriiniga ning teda ei allutata metabolismile maksas (metaboliite ei ole inimese organismis tuvastatud) ega eritata sapiga. Renaalne kliirens on ligikaudu 3,5 korda suurem kreatiniini kliirensist, mis näitab, et aine peamiseks eritumiseks on tubulaarne sekretsioon. Suukaudse manustamise järel on ligikaudu 90% imendunud ravimist esimese 24 tunniga organismist neerude kaudu eritatud (plasmast eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 6,2 tundi). Veres on eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 17,6 tundi, mis viitab sellele, et erütrotsüütide mass võib olla üheks ravimi jaotumise ruumiks.

Patsientide erirühmad

Sugu

Metformiinvesinikkloriidi farmakokineetilised näitajad ei erinenud oluliselt tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kui neid analüüsiti soo alusel (mehi 19, naisi 16). Samuti avaldas metformiinvesinikkloriid 2. tüüpi diabeediga patsientidel tehtud kontrollitud kliinilistes uuringutes meestel ja naistel võrreldavat antihüperglükeemilist toimet.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega isikutel ei ole metformiinvesinikkloriidi farmakokineetikat selgitavaid uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Halvenenud neerufunktsiooniga (põhineb kreatiniini kliirensi hindamisel) patsientidel on metformiinvesinikkloriidi plasma ja vere poolväärtusajad pikenenud ning reaalne kliirens on vähenenud võrdeliselt kreatiniini kliirensi vähenemisega.

Eakad (≥65 eluaastat)

Piiratud hulgal andmed eakatel tehtud kontrollitud farmakokineetika uuringutest viitavad sellele, et võrreldes noorte tervete isikutega on eakatel metformiinvesinikkloriidi plasma kogukliirens vähenenud, poolväärtusaeg pikenenud ja C_{max} suurenenud. Nendest andmetest nähtub, et metformiinvesinikkloriidi farmakokineetika muutused vananemisel on peamiselt seotud neerufunktsiooni muutumisega.

Lapsed

Ühe annuse uuring: pediatrilistele patsientidele ühekordse 500 mg metformiinvesinikkloriidi manustamise järel oli aine farmakokineetiline profiil sarnane tervetel täiskasvanutel täheldatuga.

Etnilised rühmad

Ühtegi etnilisest kuuluvusest lähtuvat metformiinvesinikkloriidi farmakokineetika uuringut ei ole läbi viidud. 2. tüüpi diabeediga uuritavatel läbi viidud metformiinvesinikkloriidi kontrollitud kliinilistes uuringutes oli valgetel (n = 249), mustanahalistel (n = 51) ja latiino päritoluga patsientidel (n = 24) ravimi antihüperglükeemiline toime võrreldav.

2. tüüpi diabeediga patsiendid

Normaalse neerufunktsiooni korral ei esine 2. tüüpi diabeediga patsientidel ja tervetel isikutel erinevusi metformiini farmakokineetikas ravimi ühe või mitme annuse manustamise järel ning tavapäraste kliiniliste annuste kasutamisel ei täheldata kummaski rühmas mingit ravimi kuhjumist organismi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Metformiini farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pikaajalised metformiinvesinikkloriidi kartsinogeensuse uuringud viidi läbi rottidel (annustamise kestus 104 nädalat) ja hiirtel (annustamise kestus 91 nädalat) vastavalt annustes kuni 900 mg/kg päevas ja kuni 1500 mg/kg päevas. Mõlemad annused on keha pindala arvestades neli korda suuremad

inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest 2000 mg päevas. Isastel ja emastel hiirtel tehtud uuringutest ei saadud tõendusi metformiinvesinikkloriidi kartsinogeensuse kohta. Samuti ei täheldatud isastel rottidel metformiinvesinikkloriidi tumorigeenet potentsiaali.

Siiski täheldati päevas 900 mg/kg metformiini saanud emastel rottidel healoomuliste emakapolüüpide suurenenud avaldumust. Tegemist on rottidel sageli esineva reproduktiivse süsteemi spontaanse kahjustusega ning selle tähtsus inimesele toksikoloogia ja kartsinogeensuse uuringute tulemusnäitajate mõttes ebaselge.

Metformiinvesinikkloriidi mutageense potentsiaali puudumise kohta on saadud tõendusi järgmistest *in vitro* analüüsides: Ames test (*S. typhimurium*) ja geenimutatsiooni test (hiire lümfoomi rakud) või kromosomaalse aberratsiooni test (inimese lümfotsüüdid). Ka *in vivo* hiire mikrotooma testi tulemused olid negatiivsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon
Hüpromelloos
Makrogool 4000
Magneesiumstearaat
Titaandioksiid

Soovitus diabeetikutele:

1 kaetud tablett sisaldab alla 0,01 mg süsivesiku leivaühiku.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister:

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC/alumiiniumblistrisse.

Pakendi suurused: 30, 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tabletimahuti:

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud HDPE pudelitesse, millel on LDPE korgid või PP korgid ja kuivatusained.

Pakendi suurused: 30, 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

Metformin Sandoz 850 mg: 475805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.06.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2021