

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metforal 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 780 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, kaksikkumer, piklik, õhukese polümeerikattega tablett, poolitusmärgiga tableti ühel ja poolitusjoonega teisel pool.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel on metformiinvesinikkloriidi 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 ≥ 90 ml/min)

Monoteraapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega

Tavaline algannus on 500 või 850 mg metformiinvesinikkloriidi 2 või 3 korda ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10 kuni 15 päeva pärast ravi algust kohandatakse annust vastavalt vere glükoosisaldusele.

Aeglane annuse suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

Nendel patsientidel, kes saavad metformiinvesinikkloriidi suures annuses (2000...3000 mg ööpäevas) võib asendada kaks 500 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tabletti ühe Metforal 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletiga.

Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 3000 mg ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Kui toimub üleviimine teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt toimeainelt, siis on vajalik eelnev ravi katkestada ja asendada ülalpool mainitud metformiinvesinikkloriidi annusega.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kasutada kombineeritud ravis, et saavutada paremat kontrolli vere glükoosisisalduse üle. Metformiinvesinikkloriidi antakse tavalises algannuses, mis on 500 või 850 mg 2 või 3 korda ööpäevas, samas kui insuliini annust kohandatakse vastavalt vere glükoosisisalduse väärtustele.

Eakad

Võimaliku neerutalitluse alanemise tõttu eakatel tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada neerutalitluse alusel. Vajalik on neerutalitluse 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 koguannus (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 kombinatsioon insuliiniga

- Metforal 1000 mg võib kasutada üle 10 aastastel lastel ja noorukitel.
- Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi üks kord ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

Pärast 10 kuni 15 päeva möödumist tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoosisisaldusele.

Aeglane annuse suurendamine võib parandada ravimi gastrointestinaalset taluvust.

Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 2000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks.

Märkus tableti poolitamise kohta. Et tabletil on ühel küljel poolitusmärk, võib õhukese polümeerikattega tablette poolitada nagu muid tablette, kas kahe käe vahel või asetades tableti kõvale pinnale, sügavama poolitusmärgiga pool allpool, ja vajutades pöidlaga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos), diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerutalitlust, nagu dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koe hüpoksiat, nagu südame- või hingamispuudulikkus, hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt, šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgitus, alkoholism.

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.

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

Diagnoos

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 laboratoorses tulemuses on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadi sisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe. Arstid peaksid hoiatama patsiente laktatsidoosi riski ja sümptomite osas.

Neerufunktsioon

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

- vähemalt üks kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi tase on normi alumisel piiril ning eakatel patsientidel.

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

Vähenenud neerufunktsiooni esineb eakatel patsientidel sageli ja on asümptomaatiline. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib kahjustuda, nagu näiteks antihüpertensiivse, diureetilise ravi alguses või alustades ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisega.

Joodi sisaldavate 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 epiduraalanesteesi. 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 dieedi pidamist regulaarse süsivesikute tarbimise jaotamisega päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama kalorivaest dieeti.
- Tavapäraseid laboriteste suhkurtõve jälgimiseks tuleb teha regulaarselt.
- Metformiin üksi ei põhjusta hüpotüümia, kuid tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või muude suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (nt sulfonüüluuread või meglitiniidid).

Lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab II tüüpi suhkurtõve diagnoos olema kinnitatud. Ühe-aastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende konkreetsete punktide osas ei ole kättesaadavad. Seetõttu on soovitatav metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteedialisi lapsi selles suhtes hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 eluaastat

Lastel ja noorukitel läbi viidud kliinilistesse uuringutesse kaasati ainult 15 osalejat vanuses 10...12 aastat. Ehkki metformiini tõhusus ja ohutus neil lastel ei erinenud tõhususest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, soovitatakse olla eriti ettevaatlik metformiini määramisel lastele vanuses 10...12 eluaastat.

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.

Vältida alkoholsete jookide või alkoholi sisaldavate ravimite kasutamist.

Joodi sisaldavad 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.

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mis viib metformiini akumulereerumisele ja laktatsidoosi suurenenud riskile.

Kasutamisel ettevaatusabinõusid vajavad kombinatsioonid

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 paiksel 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.

Ravimid, mida transpordib orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2), näiteks ranolasiin või tsimetidiin

Metformiini (kasutatuna 1000 mg kaks korda ööpäevas) plasmakontsentratsioon suurenes 1,4 ja 1,8 korda II tüüpi diabeediga isikutel, kes samaaegselt kasutasid ranolasiin vastavalt 500 mg ja 1000 mg kaks korda ööpäevas.

Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda ööpäevas toimet suurenes metformiini süsteemsele ekspositsioonile (AUC) 50% ja C_{max} 81%.

Seetõttu peab hoolikalt jälgima vere glükoositaset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimatu suhkurtõbi raseduse ajal (gestatsiooniline või püsiv) on seotud kaasasündinud väärarendite ja perinataalse suremuse suurenenud riskiga.

Piiratud andmed metformiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei viita kaasasündinud väärarendite suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ilmne kahjulikku toimet rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule.

Kui patsient planeerib rasedust või on juba rase, ei soovitata suhkurtõbe ravida metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini vere glükoosisisalduse hoidmiseks võimalikult lähedal normaalsele, et vähendada loote väärarendite riski.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel metformiini kõrvaltoimeid ei täheldatud. Et kättesaadaval on ainult piiratud andmed, ei soovitata siiski ravi ajal metformiiniga imetada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine, arvestades imetamise kasu ja võimalikku kõrvaltoimete riski lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metformiini monoterapia ei põhjusta hüpotglükeemiat ja sellepärast ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski tuleb patsiente hoiatada võimaliku hüpotglükeemia riski eest, kui metformiini kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (nt 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.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv:

Laktatsidoos (vt lõik 4.4).

B₁₂-vitamiini imendumise vähenemine koos sisalduse vähenemisega seerumis pikaajalise metformiini kasutamise korral. Sellist etioloogiat soovitatakse kaaluda, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häire.

Seedetrakti häired

Väga sage: gastrointestinaalsed häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi algul ja enamikul juhtudest lahenevad iseenesest. Nende vältimiseks soovitatakse võtta metformiini 2...3 korda päevas söögi ajal või järel. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada gastrointestinaalset taluvust.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: üksikud teated kõrvalkallete kohta maksafunktsiooni analüüsides või hepatiit, mis laheneb ravi peatamisel metformiiniga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: nahareaktsioonid, nagu erüteem, sügelus, urtikaaria.

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Isegi kuni 85 g metformiinväinikkloriidi annustega ei ole hüperglükeemiat täheldatud, kuid nendes tingimustes on esinenud laktatsidoos. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on meditsiiniline erakorraline seisund, mida tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid, biguaaniidid,
ATC-kood: A10BA02.

Toimemehhanism

Metformiin võib avaldada toimet kolme mehhanismi kaudu:

- (1) glükoosi tootmise vähendamine maksas, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;
- (2) insuliinitundlikkuse suurendamine lihastes, parandades perifeerset glükoosi haaramist ja kasutamist;
- 3) glükoosi imendumise pikendamine soolest.

Metformiin stimuleerib glükogeeni rakusisest sünteesi, mõjutades glükogeeni süntetaasi.
Metformiin suurendab kõikide seni teadaolevate glükoosi transporterite (GLUT-id) transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaaniid, mis vähendab nii basaalsel kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüperglükeemiat.

Metformiinil on inimeste puhul soodne toime lipiidide ainevahetusele, sõltumata toimest glükeemiale. Seda on näidatud terapeutilistes annustes kontrollitud, keskmistes või pikaajalistes kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli taset, LDL kolesterooli taset ja triglütseriidide taset.

Metformiini kasutamist seostati kliinilistes uuringutes kas stabiilse kehakaaluga või tagasihoidliku kehakaalu langusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud intensiivse vereglükoosi kontrollimise pikaajalist kasu II tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel.

Metformiinväinikkloriidi ravitulemuste analüüsimine ülekaalulistel patsientidel (pärast dieetravi ebaõnnestumist) näitas:

- suhkurtõve tüsistuste absoluutse riski olulist vähenemist metformiinväinikkloriidi rühmas (29,8 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 sündmust 1000 patsiendiaasta

kohta, $p = 0,0023$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia rühmaga (40,1 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0034$);

- suhkurtõvega seotud suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldise suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia rühmaga 18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Metformiinvesinikkloriidi kasutamisel teise rea ravimina kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei täheldatud paremust kliiniliste lõpptulemuste osas.

I tüüpi suhkurtõvega patsientidel on metformiinvesinikkloriidi kombinatsioonis insuliiniga kasutatud valitud patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist kasu pole formaalselt kindlaks tehtud.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi manustamist on T_{max} 2,5 tundi. Absoluutne biosaadavus 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti puhul on tervetel inimestel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist oli roojast leitud imendumata fraktsioon 20...30%.

Suukaudse manustamise järel on metformiini imendumine küllastatav ja ebatäielik. Arvatakse, et metformiini farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiinvesinikkloriidi soovitatavate annuste ja annustamisskeemidega saavutatakse plasma tasakaalukontsentratsioonid 24...48 tunniga ja tavaliselt on need alla 1 mikrogrammi/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) üle 4 mikrogrammi/ml isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda veidi. 850 mg metformiinvesinikkloriidi annuse manustamise järel täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemist 40%, AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) vähenemist 25% ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajaliku aja pikenemist 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse ligikaudu samal ajal. Erütrotsüüdid on tõenäoliselt teiseks jaotumisruumiks. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, viidates eliminatsioonile glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni kaudu. Suukaudse manustamise järel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Kahjustatud neerufunktsiooni korral on renaalne kliirens aeglustunud proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, viies metformiinisalduse suurenemisele plasmas.

Lapsed

Uuring üksikannusega: 500 mg metformiinvesinikkloriidi üksikannuse manustamise järel oli lastel farmakokineetiline profiil samasugune kui tervetel täiskasvanutel.

Uuring korduvannustega: andmed piirduvad ühe uuringuga. Korduvate 500 mg metformiinvesinikkloriidi annuste kaks korda ööpäevas manustamise järel lastele seitsme päeva jooksul olid plasma maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vähenenud vastavalt ligikaudu 33% ja 40% võrreldes suhkurtõvega täiskasvanutega, kes said 500 mg korduvannuseid kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Et annus on individuaalselt kohandatud glükeemilise kontrolli alusel, on sellel vaid piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, 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 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister.

Pakend sisaldab 10, 30, 60, 90 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakend sisaldab 600 (20 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese, 897
56122 La Vettola (Pisa)
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER

468805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.03.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.11.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2019