

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin Vitabalans, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Metformin Vitabalans, 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

500 mg: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 390 mg metformiinile.

1000 mg: iga 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.

500 mg: valge, kapslikujuline, kumer, poolitusjoonega tablett. Mõõdud 7,5 x 18 mm.
1000 mg: valge, kapslikujuline, kumer, poolitusjoonega tablett. Mõõdud 10 x 21 mm.
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 saavuta piisavat kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

- Täiskasvanutel võib metformiini kasutada kas monoteerapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel metformiini on 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)

Monoteerapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega

Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi kaks või kolm korda ööpäevas, mida manustatakse söögi ajal või pärast sööki. 10...15 päeva järel tuleb annust kohandada vere glükoosisisalduse alusel. Annuse aeglane suurendamine võib seedetrakti taluvust parandada.

Patsientidel, kes saavad suuremaid metformiinvesinikkloriidi annuseid (2...3 g ööpäevas), võib kaks Metformin Vitabalans 500 mg tabletti asendada ühe Metformin Vitabalans 1000 mg tabletiga.

Maksimaalne soovitatav annus on 3 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, mis manustatakse 3 annuseks jagatuna.

Kui patsient plaanitakse teiselt suukaudselt diabeedivastaselt ravimilt üle viia metformiinile, tuleb katkestada teise ravimi võtmine ja alustada metformiinvesinikkloriidi manustamist eespool näidatud annuses.

Kombinatsioon insuliiniga

Parema kontrolli saavutamiseks vere glükoosisisalduse üle võib kasutada metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombineeritud ravi. Metformiinvesinikkloriidi manustatakse tavalises algannuses 500 mg või 850 mg kaks või kolm korda ööpäevas, kuid insuliini annust reguleeritakse vere glükoosisisalduse väärtuste põhjal.

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.

Eakad

Neerufunktsiooni võimaliku languse tõttu eakatel patsientidel tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada neerufunktsiooni alusel. Vajalik on neerufunktsiooni regulaarne hindamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Monoteraapia ja kombinatsioon insuliiniga

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

10...15 päeva järel tuleb annust kohandada vere glükoosisisalduse alusel. Annuse aeglane suurendamine võib seedetrakti taluvust parandada. Maksimaalne soovitatav annus on 2 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, mis manustatakse kaheks või kolmeks annuseks jagatuna.

Manustamisviis

Metformin Vitabalans õhukese polümeerikattega tabletid on ainult suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Metformin Vitabalans on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus metformiinvesinikkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min);
- äge haigusseisund, mis võib muuta neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon,
 - raske nakkus,
 - šokk,
 - jodeeritud kontrastainete veenisisene manustamine (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koe hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või 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 ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

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

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

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

Jodeeritud kontrastaine manustamine

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

Neerufunktsioon

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

Kirurgia

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

Teised ettevaatusabinõud

Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieeti koos süsivesikute tarbimise regulaarse jaotamisega terve päeva peale. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama oma dieeti, milles on piiratud süsivesikute tarbimist.

Diabeedi jälgimiseks tuleb regulaarselt teha tavalisi laboratoorseid uuringuid.

Metformiin üksi ei põhjusta hüpoglükeemiat, kuid ettevaatlik tuleb olla selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (nt sulfonüüluuread või meglitiniidid).

Lapsed ja noorukid

II tüüpi diabeedi diagnoos peab olema kinnitatud enne ravi alustamist metformiinvesinikkloriidiga.

1-aastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei leitud metformiinvesinikkloriidi toimet kasvule ja puberteedile, kuid sellealased pikaajalised andmed puuduvad. Seetõttu on soovitatav hoolikalt jälgida metformiinvesinikkloriidi toimet nende parameetrite suhtes lastel, eelkõige prepuberteedialistel lastel, kes saavad ravi metformiinvesinikkloriidiga.

Lapsed vanuses 10...12 aastat

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

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

Jodeeritud kontrastaine

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

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile 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 lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kaasneb kontrollimata diabeediga (gestatsiooniaegne või permanentne) kaasasündinud väärarendite ja perinataalse suremuse riski suurenemine.

Piiratud andmed metformiinvesinikkloriidi kasutamisest rasedatel ei viita kaasasündinud väärarendite suurenenud riskile. Loomkatsed ei näita kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo või loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Plaanitava raseduse ja raseduse ajal on soovitatav, et diabeeti ei ravitaks metformiinvesinikkloriidiga, vaid insuliiniga, et hoida vere glükoositaset nii normi lähedal kui võimalik. See vähendab riski loote väärarendite tekkeks.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Rinnapiimaga toidetud vastsündinutel/imikutel ei ole kõrvaltoimeid täheldatud. Kuna andmed on piiratud, ei ole ravi ajal metformiinvesinikkloriidiga rinnaga toitmine siiski soovitatav. Otsuse tegemisel, kas lõpetada imetamine, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ning lapsel tekkida võivate võimalike kõrvaltoimete riski.

Fertiilsus

Isaste ja emaste rottide fertiilsust ei mõjutanud isegi metformiini manustamine nii suures annuses kui 600 mg/kg ööpäevas, mis on ligikaudu kolm korda suurem kui soovitatav maksimaalne ööpäevane annus inimesele ja mis põhineb kehapindala võrdlustel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metformiinvesinikkloriidi monoterapia ei põhjusta hüpoglükeemiat ning seetõttu ei ole tal toimet autojuhtimise ega masinate käsitsemise võimele.

Kuid patsiendid peavad olema teadlikud hüpoglükeemia tekkeriskist, kui metformiinvesinikkloriidi kasutatakse koos teiste diabeedivastaste ravimitega (nt sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal metformiinvesinikkloriidiga on täheldatud ja kirjeldatud alljärgnevaid kõrvaltoimeid järgmise esinemissagedusega:

- 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 ja taseme langus seerumis metformiinvesinikkloriidi pikaajalisel kasutamisel. Sellise etioloogia võimalust tuleb kaaluda juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häired.

Seedetrakti häired

Väga sage: seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikel juhtudel mööduvad iseenesest. Nende tekkimise vältimiseks soovitatakse metformiinvesinikkloriidi

ööpäevane annus manustada kahe või kolme osana söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglane suurendamine võib samuti seedetrakti taluvust parandada.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: üksikud teated hepatiidi või maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallete kohta, mis on pöörduvad pärast ravi katkestamist metformiinvesinikkloriidiga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: nahareaktsioonid nagu erüteem, kihelus, urtikaaria.

Lapsed ja noorukid

Avaldatud ja turuletulekujärgsete andmete ning kontrollitud kliiniliste uuringute andmete alusel teatati kõrvaltoimetest piiratud hulgal lastel vanuses 10...16 aastat, kes said ravi 1 aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Hüpoglükeemiat ei ole täheldatud metformiinvesinikkloriidi annustega kuni 85 g, kuigi sellistel juhtudel on esinenud laktatsidoosi. Metformiinvesinikkloriidi tugev üleannustamine või kaasuvad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos on erakorraline haigusseisund, 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, v.a insuliinid; biguaaniidid.

ATC-kood: A10BA02

Metformiinvesinikkloriid on hüperglükeemiavastase toimega biguaaniid, mis vähendab nii basaalset kui ka söömisjärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpoglükeemiat.

Metformiin võib toimida 3 mehhanismi kaudu.

- 1) Glükoositootmise 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.

Inimesel omab metformiini selle glükeemilisest toimest sõltumata soodsat toimet lipiidide metabolismile. Seda on näidatud terapeutiliste annustega kontrollitud keskmise kuni pikaajalise kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust.

Kliiniline efektiivsus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on kinnitanud II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel vere glükoosisisalduse pikaajalist head kontrolli.

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

- Diabeedi mistahes tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiinvesinikkloriidirühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi kasutamisega (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$, ja võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ning insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$.
- Diabeedist tingitud suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidirühmas 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi kasutamisega 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$.
- Üldise suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidirühmas 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi kasutamisega 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega 18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$).
- Müokardiinfarkti absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidirühmas 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi kasutamisega 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

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

I tüüpi diabeedi puhul on metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombinatsiooni kasutatud valitud patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilisi eeliseid ei ole ametlikult kinnitatud.

Lapsed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes piiratud hulgal lastel vanuses 10...16 aastat, kes said ravi 1 aasta jooksul, täheldati samasugust glükeemilist kontrolli nagu täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast metformiinvesinikkloriidi 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 roojas leiduv imendumata osa 20...30%.

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

Metformiinvesinikkloriidi soovitatavate annuste ja annustamisrežiimide puhul saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ja on üldiselt alla 1 mikrogrammi/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne plasmataase (C_{max}) 4 mikrogrammi/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda vähesel määral. 850 mg tableti suukaudse manustamise järel täheldati 40% madalamat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, AUC (kontsentratsioonijaja kõvera alune pindala) 25% vähenemist ja maksimaalse

plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja see saabub ligikaudu samal ajal. Vere punalibled on tõenäoliselt teiseks jaotumiskohaks. Keskmine jaotusruumala (Vd) oli vahemikus 63...276 l.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Neerufunktsiooni kahjustuse puhul väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiiniini kliirensiga ja seega pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, mis põhjustab metformiinisalduse suurenemist plasmas.

Lapsed

Üksikannuse uuring: pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamist lapsed esinesid sarnased farmakokineetilised omadused nagu tervetel täiskasvanutel. Korduvannuse uuring: andmed piirnevad ühe uuringuga. Pärast korduvaid 500 mg annuseid kaks korda ööpäevas lastele 7 päeva jooksul vähenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vastavalt ligikaudu 33% ja 40% võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg annuseid kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuivõrd annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli põhjal, on see kliiniliselt väheoluline.

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

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Makrogool 4000
Magneesiumstearaat
Polüdekstroos
Povidoon 29-32
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30, 60, 100 või 200 tabletti purgis (HDPE plastikust purk ja LDPE plastikust sulgur).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
SOOME
Tel: +358 3615 600
Faks: +358 3618 3130

8. MÜÜGILOA NUMBRID

500 mg: 781512
1000 mg: 781612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.03.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2017