

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin Teva, 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 kuni valkjas poolitusjoonega ovaalse kujuga tablett, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus „9/3“ ja teisel küljel „72/14“. Tableti mõõdud on 18,6 mm x 9,3 mm.

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, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat glükeemilist kontrolli.

- Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoterapijana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoterapijana 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 (GFR \geq 90 ml/min)

Monoterapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega

- Tavaline algannus on 500 mg 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 (2...3 grammi ööpäevas), võib asendada kaks 500 mg metformiinvesinikkloriidi tabletti ühe 1000 mg metformiinvesinikkloriidi tabletiga.

- Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.
- Kui toimub üleviimine teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt toimeainelt, siis on vajalik eelnev ravi katkestada ja asendada ülalpool mainitud metformiini annusega.

Kombinatsioon insuliiniga

Et saavutada paremat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib kasutada metformiini ja insuliini kombineeritud ravi.

Metformiinvesinikkloriidi tavaline algannus on 500 mg või 850 mg 2 või 3 korda ööpäevas ja insuliini annus kohandatakse vastavalt vere glükoosisisalduse väärtustele.

Eakad

Võimaliku neerufunktsiooni alanemise tõttu eakatel tuleb metformiini annust kohandada neerufunktsiooni alusel. Vajalik on neerufunktsiooni regulaarne hindamine (vt lõik 4.4).

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 annus (jagatuna 2...3 annuseks) | Lisakommentaariid |
|--------------|---|---|
| 60...89 | 3000 mg | Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist. |
| 45...59 | 2000 mg | Enne kui kaaluda 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. |

Lapsed

Monoteraapia ja kombinatsioon insuliiniga

- Metformiini 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 2 g ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos, nagu laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos.
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.

- Haigused, mis võivad põhjustada koe hüpoksiat (eriti ägedad haigused või kroonilise haiguse ägenemine), nagu kompenseerimata südamepuudulikkus, 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.

Metformiiniga 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 hüpooksiaga 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 tekke kahtluse 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.

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.

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on suurem oht hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkeks. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel võib metformiini kasutada, jälgides regulaarselt südame- ja neerufunktsiooni.

Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidele on metformiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Jodeeritud kontrastainete manustamine

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

Kirurgia

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

Lapsed

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

Üheaastase 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 aastat

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

Teised ettevaatusabinõud

Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi pidamist süsivesikute tarbimise ühtlase jaotamisega päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama kalorivaest dieeti.

Suhkurtõve jälgimiseks tuleb teha regulaarselt tavapäraseid laboratoorseid uuringuid.

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

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 kontrastained

Röntgenuuritingute puhul tuleb metformiini kasutamine katkestada protseduuri ajaks või enne seda. Metformiini manustamist ei tohi uuesti alustada enne, kui protseduurist 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 tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingüidiureetikumid. Kasutades või kasutama hakates neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Ravimid, millel esineb oluline hüperglükeemiline aktiivsus (nt glükokortikoidid (süsteemselt ja paiksel manustatuna) ning sümpatomimeetikumid)

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

Orgaaniliste kationide transporterid (OCT)

Metformiin on nii OCT1 kui OCT2 substraat.

Metformiini manustamine koos

- OCT1 inhibiitoritega (nt verapamiil) võib vähendada metformiini efektiivsust.
- OCT1 indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib suurendada metformiini imendumist seedetraktist ja sellega efektiivsust.
- OCT2 inhibiitoritega (nt tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib vähendada metformiini eritumist neerude kaudu ja viia sellega metformiini sisalduse suurenemiseni plasmas.

- nii OCT1 kui OCT2 inhibiitoritega (nt krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini efektiivust ja eritumist neerude kaudu.

Seetõttu on nende ravimite samaaegsel manustamisel metformiiniga soovitatav olla ettevaatlik, eriti neerukahjustusega patsientidel, kuna metformiini plasmakontsentratsioon võib suurened. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad mõjutada metformiini toimet.

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. Loomkatsed ei näita kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Kui patsient planeerib rasedust ja raseduse ajal, 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 kõrvaltoimeid ei täheldatud. Et kättesaadaval on ainult piiratud andmed, ei soovitata siiski ravi ajal metformiiniga imetada. Rinnaga toitmise katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu ja võimalikku kõrvaltoimete riski lapsele.

Fertiilsus

Metformiin ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust manustamisel annustes kuni 600 mg/kg ööpäevas, mis on ligikaudu kolm korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatud ööpäevasest annusest, arvestatuna kehapindala kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metformiini monoterapia ei põhjusta hüpoglükeemiat ja seega ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb patsiente hoiatada võimaliku hüpoglükeemia riski eest, kui metformiini kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (nt sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alustamisel on kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus, mis enamikul juhtudest lahenevad spontaanselt. Nende ärahoidmiseks on soovitatav võtta metformiini päevas 2 kuni 3 korrale jagatud annustena ning annuseid aeglaselt suurendades.

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).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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: Seedetrakti 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 või 3 korda ööpäevas söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada seedetrakti taluvust.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: Üksikud teated kõrvalekallete kohta maksafunktsiooni analüüsides või hepatiit, mis laheneb pärast metformiini manustamise katkestamist.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lapsed

Avaldatud ja turuletulekujärgsete andmete järgi ning piiratud pediatrilise populatsiooniga (vanus 10...16 aastat, ravitud 1 aasta jooksul) läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute jooksul teatatud kõrvaltoimed olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui täiskasvanute puhul.

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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hüpoglükeemiat ei ole täheldatud kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annustega, kuigi sellistel juhtudel on tekkinud laktatsidoos. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on 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, v.a insuliinid, biguaaniidid, ATC-kood: A10BA02.

Toimemehhanism

Metformiin on biguaaniid, millel on antihüpereglükeemiline toime. See langetab nii basaalsel kui ka postprandiaalsel glükoosisisaldust plasmas. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seega ei põhjusta hüpoglükeemiat.

Metformiin võib avaldada toimet kolme mehhanismi kaudu:

- glükoosi tootmise vähendamine maksas, glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise teel;
- insuliinitundlikkuse suurendamine lihastes, parandades perifeerse glükoosi omastamist ja utiliseerimist;
- glükoosi imendumise aeglustamine soolest.

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

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes oli metformiini kasutamine seotud kas stabiilse kehakaaluga või mõõduka kehakaalu langusega.

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, LDL kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

- suhkurtõve igasuguste tüsistuste absoluutse riski olulist vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p=0,0023$ ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia rühmaga (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p=0,0034$;
- suhkurtõvega seotud suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiiniga 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,017$;
- üldise suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiiniga 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,011$) ning võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmaga 18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski olulist vähenemist: metformiiniga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

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

I tüüpi suhkurtõvega patsientidel on metformiini kombinatsioonis insuliiniga kasutatud valitud patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist kasu ei ole formaalselt kindlaks tehtud.

Lapsed

Kontrollitud 1-aastase kestusega kliinilistes uuringutes on piiratud arvul lastel vanuses 10...16 aastat saadud samasugune glükeemilise kontrolli vastus, kui on näidatud täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudse metformiinvesinikkloriidi tableti manustamist saabus maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ligikaudu 2,5 tundi. Absoluutne biosaadavus 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti puhul on tervetel inimestel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist oli roojas leitud imendumata fraktsioon 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini 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 tableti suukaudse manustamise järel täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemist 40%, AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) vähenemist 25% ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajaliku aja pikenedust 35 minuti võrra. Selliste 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. Jaotumises esindavad erütrotsüüdid kõige tõenäolisemalt teisest osa. 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 kreatiini kliirensiga ja seega on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, viies metformiini sisalduse suurenemisele plasmas.

Spetsiifilised patsientide rühmad

Neerukahjustus

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid saadaval, et usaldusväärset hinnata metformiini süsteemset ekspositsiooni sellele patsientide rühmale, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Seetõttu tuleb annust kohandada, võttes arvesse kliinilist toimet ja talutavust (vt lõik 4.2).

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 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 vere glükoosisisalduse 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

Povidoon K-30

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/alumiinium läbipaistvad või läbipaistmatud blistrid.
Pakendi suurused: 15, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.
Haiglapakend: 50x1, 600 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

853214

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021