

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metfogamma 1000, 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 tabletid.

Valged pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, millel on poolitusjoon ühel ja murdejoon teisel küljel (snäp-tablett). Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- Täiskasvanutel võib Metfogamma 1000 kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib Metfogamma 1000 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)

Monoterapiana ja kombinatsioon teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega

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

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoositasemele. Annuse aeglase suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

Patsientidel, kes saavad metformiinvesinikkloriidi suuri annuseid (2...3 grammi ööpäevas), võib asendada kaks Metfogamma 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti ühe Metfogamma 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletiga.

Maksimaalne soovitatav annus on 3 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, mis võetakse 3 eraldi annusena.

Üleminekul mõnelt teiselt suukaudselt diabeedivastaselt ravimilt: katkestage eelnev ravi ja alustage seejärel eespool mainitud metformiini annusega.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiini ja insuliini võib kombineerida, saavutamaks paremat kontrolli vere glükoositaseme üle. Metformiinvesinikkloriidi tavaline algannus on 500 mg või 850 mg kaks või kolm korda ööpäevas, samas kui insuliini annust reguleeritakse vastavalt vere glükoosiväärtustele.

Eakad

Kuna eakatel inimestel on neerufunktsioon sageli vähenenud, tuleb metformiini annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile. Vajalik on regulaarne neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) tuleb hinnata enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega 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 koguanus (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

- Metfogamma 1000 saab kasutada 10-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel.
- Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi üks kord ööpäevas, mis võetakse sisse söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoositasemele. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne soovitatav metformiinvesinikkloriidi annus on 2 g ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks eraldi annuseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nt: dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.
- Haigused, mis võivad põhjustada koe hüpooksiat (eriti ägedad haigused või krooniliste haiguste ägenemine), nt: kompenseerimata südamepuudulikkus, 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 ilmned 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 hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpothermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkimise kahtluse korral peab patsient metformiini võtmise katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorseset tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l) ning 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.

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on suurem hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkerisk. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel tohib metformiini kasutada juhul, kui südame- ja neerufunktsiooni jälgitakse regulaarselt.

Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkuse korral on metformiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Jodeeritud kontrastainete manustamine

Jodeeritud kontrastainete 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 epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on hinnatud ja see on stabiilne.

Lapsed

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

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

Lapsed vanuses 10...12 aastat

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

Teised ettevaatusabinõud

Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi jälgimist ja kindlustama, et süsivesikute tarbimine ööpäeva lõikes oleks regulaarne. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama madala kalorsusega dieeti. Regulaarselt peavad olema läbi viidud laboratoorsed analüüsid diabeedi monitooringuks. Metformiin üksinda ei põhjusta hüpotükeemiat. Siiski on nõutav ettevaatus, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini või teiste suukaudsete diabeediravimitega (nt sulfonüüluurea preparaadid 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

Röntgenuurinute 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 tekkeriski, 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.

Sisemise hüperglükeemilise aktiivsusega ravimid (nt glükokortikoidid [süsteemselt ja lokaalselt manustatavad] ja sümpatomimeetikumid)

Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisalduse määramine, eriti ravi algul. Vajadusel tuleb metformiini annust kohandada ravi jooksul ja ravi lõpetamisel teiste kasutatavate ravimitega.

Orgaanilised katioonide transporterid (organic cation transporters, OCT)

Metformiin on nii OCT1 kui ka OCT2 transporterite substraat.

Metformiini manustamine koos:

- OCT1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib vähendada metformiini efektiivsust;
- OCT1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib suurendada metformiini imendumist seedetraktist ja ravimi toimet;

- OCT2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib vähendada metformiini renaalset eritumist ja seega viia metformiini plasmakontsentratsioonide suurenemiseni;
- nii OCT1 kui ka OCT2 inhibiitoritega (nagu krisotiniib, olapariib) võib muuta metformiini toimet ja renaalset eritumist.

Seetõttu on soovitatav ettevaatus, eeskätt neerukahjustusega patsientidel, kui neid ravimeid manustatakse koos metformiiniga, sest metformiini kontsentratsioonid plasmas võivad suureneada. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad muuta metformiini toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Piiratud andmed metformiini kasutamisest raseduse ajal ei viita kaasasündinud väärarengute suurenenud riskile. Loomkatsed ei näita kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Kui patsient plaanib rasestuda ja raseduse ajal on soovitatav, et diabeeti ei ravitaks metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini, et hoida vere glükoositaset nii normi lähedal kui võimalik, et vähendada riski loote väärarengute tekkeks.

Imetamine

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

Fertiilsus

Metformiini manustamine annustes kuni 600 mg/kg ööpäevas ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Kehapindalade võrdlemisel on see annus ligikaudu kolmekorde maksimaalne inimestele ööpäevas soovitatud annus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Monoteraapia metformiiniga ei põhjusta hüpoglükeemiat ja seepärast ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Siiski, patsient peab olema informeeritud võimalikust hüpoglükeemia riskist kui metformiini kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (nt sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alustamisel on kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus, mis enamikul juhtudest mööduvad iseeneslikult. Nende kõrvaltoimete vältimiseks on soovitatav metformiini võtta 2 või 3 annusena ööpäevas ning annuseid tõsta aeglaselt.

Ravi ajal metformiiniga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed. Esinemissagedused on defineeritud 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 esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoimed	Esinemissagedus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Laktatsidoos (vt lõik 4.4)	väga harv
	B ₁₂ -vitamiini imendumise vähenemine ja taseme langus seerumis metformiini pikaajalisel kasutamisel. Patsientidel, kellel esineb megaloblastiline aneemia, on soovitatav arvestada sellise etioloogia võimalusega.	väga harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Maitsetundlikkuse häired	sage
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt. Nende ärahoidmiseks on soovitatav, et metformiini võetaks 2 või 3 korda ööpäevas söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada seedetrakti taluvust	väga sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Üksikud teated hepatiidi või maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallete kohta, mis lahenesid pärast metformiini manustamise katkestamist	väga harv
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Nahareaktsioonid, nagu erüteem, kihelus, urtikaaria	väga harv

Lapsed

Avaldatud turuletulekujärgsete andmete järgi ning piiratud pediaatrilise populatsiooniga (vanuses 10...16 aastat, said ravi 1 aasta jooksul) läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute jooksul teatatud kõrvaltoimed olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Isegi kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annustega ei ole hüpoglükeemiat täheldatud, kuigi laktatsidoosi on esinenud sellistes olukordades. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on erakorraline juhtum, mida tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem ravimeetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vere glükoosisisaldust vähendavad ained, biguaaniidid, ATC-kood: A10BA02

Toimemehhanism

Metformiin on antihüpoglükeemilise toimega biguaaniid, mis langetab nii basaalsel kui söögijärgset plasma glükoositaset. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüpoglükeemiat. Metformiin võib toimida 3 mehhanismi kaudu:

- vähendab maksasisest glükoosi produktsiooni, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi.
- lihastes tõstab tundlikkust insuliinile, parandades perifeerse glükoosi sidumist ja kasutamist.
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, mõjutades glükogeeni süntaasi.

Metformiin suurendab kõigi teadaolevate rakumembraaniga seotud glükoosi transportvalkude (GLUT) aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes seostati metformiini kasutamist kas püsiva kehakaaluga või kehakaalu vähese langusega.

Metformiin omab inimestel lisaks glükeemia mõjutamisele ka sellest sõltumata positiivset toimet lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud kontrollitud keskmise kestusega või pikaajalistes kliinilistes uuringutes, kus terapeutilistes annustes manustatud metformiin langetas üldkolesterooli, LDL kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud pikaajalist kasu intensiivsele vere glükoositaseme kontrollile II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

Metformiiniga ravil olnud ülekaaluliste patsientide ravitulemuste analüüsimine (kui ainult dieetravi oli ebaõnnestunud) näitas:

- diabeedi komplikatsioonide absoluutse riski olulist vähenemist metformiini grupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieedi kasutamisega (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$ ja võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- diabeediga seotud surmajuhtude absoluutse riski olulist langust: metformiini grupis 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi kasutamisel 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuresuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiini grupis 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieedi kasutamisel 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia gruppidega 18,9 juhuga 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset langust: metformiini grupis 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Metformiini kasutamisel täiendava ravimina kombinatsioonis sulfonüüluurea preparaatidega ei täheldatud kliinilist kasu.

I tüüpi diabeediga patsientidel on metformiini kombinatsioonis insuliiniga kasutatud üksikutel patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist tõhusust ei ole ametlikult tõestatud.

Lapsed

Kontrollitud kliinilised uuringud piiratud arvul lastel vanuses 10...16 aastat, keda raviti 1 aasta jooksul, näitasid samasugust vastust vere glükoositaseme väärtustes, kui on näidatud täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi tablettide annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vereplasmas ligikaudu 2,5 tunniga (t_{max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tablettide absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist on roojast leitud imendumata fraktsiooni 20...30% juhtudel.

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

Kasutades soovitatavaid metformiini annuseid ja annustamisintervalle saavutatakse ravimi püsiv kontsentratsioon plasmas 24...48 tunniga ja tavaliselt jääb see alla 1 mikrogrammi/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) üle 5 mikrogrammi/ml, isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab ja aeglustab metformiini imendumist. 850 mg tablettide suukaudse manustamise järgselt oli maksimaalne plasmakontsentratsioon 40% madalam, AUC (kontsentratsioonikõvera alune

pindala) 25% väiksem ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajalik aeg 35 minuti võrra pikem. Nende tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse ligikaudu samal ajal. Kõige tõenäolisemalt toimub jaotumine erütrotsüütidesse sekundaarselt. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatu kujul uriiniga. Inimesel ei ole metaboliite identifitseeritud.

Eritumine

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

Neerufunktsiooni kahjustuse korral on renaalne kliirens vähenenud vastavalt kreatiini kliirensi vähenemisele, millest tingituna eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb, viies metformiini taseme tõesule vereplasmas.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientide kohta on andmeid vähe ning usaldusväärseid hinnanguid metformiini süsteemse ekspositsiooni kohta sellel alamgrupil võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei saa anda. Seetõttu tuleb annuse kohandamisel võtta arvesse kliinilist efektiivsust ja taluvust (vt lõik 4.2).

Lapsed

Üksikannuse uuring: metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamisel lapspatsientidele esines sarnane farmakokineetika nagu tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: Andmed pärinevad ühest uuringust. Pärast korduvaid 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul lapspatsientidele vähenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vastavalt ligikaudu 33% ja 40%, võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli alusel, on see kliiniliselt vähe oluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon (K25), hüpromelloos, titaandioksiid (E171), magneesiumstearaat (Ph. Eur.), makrogool 6000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15, 30, 60, 120, 180 või 600 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendites (PVC-alumiinium).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

574308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020