

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin Sandoz, 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

a

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.

Valged, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega, reljeefse märgisega "M 1G" ühel küljel ja tasased teisel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Mõõdud: ligikaudu 19 mm x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi diabeedi ravi, eriti ülekaalulistel patsientidel, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat glükeemilist kontrolli.

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

Ülekaalulistel 2. 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

Annust 850 mg või annust 500 mg ei ole Metformin Sandoz 1000 mg-ga võimalik saavutada. Annuse 850 mg ja annuse 500 mg saavutamiseks tuleb kasutada mõnda teist sobivat ravimpreparaati.

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

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 vere glükoosisalduse alusel. Aeglane annuse suurendamine võib parandada gastrointestinaalset talutavust.

Nendel patsientidel, kes saavad metformiinvesinikkloriidi suures annuses (2...3 grammi ööpäevas)

võib asendada kaks 500 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tabletti ühe Metformin Sandoz 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletiga. Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks. Kui plaanitakse üleviimist teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt toimeainelt, tuleb eelneva ravimi võtmine katkestada ja alustada metformiinvesinikkloriidi manustamist eespool näidatud annusega.

Neerukahjustus

Enne ravi algust metformiini sisaldavate ravimpreparaatidega tuleb hinnata glomerulaarfiltratsiooni kiirust (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 koguanus (jagatuna 2...3 annuseks ööpäevas)	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 mitte rohkem kui pool maksimaalsest annusest.
30...44	1000 mg	
< 30	-	Metformiin on vastunäidustatud.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kasutada kombineeritud ravis, et saavutada vere glükoosisisalduse paremat kontrolli. Metformiinvesinikkloriidi manustatakse tavalises algannuses, mis on 500 mg või 850 mg 2 või 3 korda ööpäevas, kuid insuliini annust kohandatakse vere glükoosisisalduse väärtuste alusel.

Eakad

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

Lapsed

Monoteraapia ja kombinatsioon insuliiniga

Metformin Sandoz 1000 mg õhukese polümeerikattega tablette 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.

10 kuni 15 päeva pärast ravi algust kohandatakse annust vere glükoosisisalduse alusel. Aeglane annuse suurendamine võib parandada ravimi gastrointestinaalset talutavust. Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 2 g ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus metformiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,

- šokk
- Haigus, mis võib põhjustada koe hüpoksiat (eriti ägedat haigust või kroonilise haiguse ägenemist), nagu
 - dekompenseeritud südamepuudulikkus,
 - hingamispuudulikkus,
 - hiljuti läbiõõdetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgitus, alkoholism.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, aga raske metaboolne tüsistus, mis kõige sagedamini tekib seoses neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsisega. Neerufunktsiooni ägeda halvenemise korral hakkab metformiin kuhjuma, suurendades seega laktatsidoosi riski.

Dehüdratsiooni korral (raske diarröa või oksendamine, palavik või vähenenud vedelikutarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on võtta ühendust tervishoiutöötajaga.

Metformiini võtvatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt hüpertensioonivastased ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatlikult. Laktatsidoosi teised riskitegurid on alkoholi liigtarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid, samuti samaaegne ravi laktatsidoosi põhjustada võivate ravimitega (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosile on iseloomulik atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Kahtlustatavate sümptomite korral peab patsient metformiini võtmise lõpetama ja kohe arstiabi otsima. Diagnostilised laboratoorsed leiud on vere vähenenud pH (< 7,35), suurenenud laktaadisisaldus plasmas (> 5 mmol/l) ning suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada kontrastainest indutseeritud nefropaatiat, mille tagajärjel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi risk. Metformiini ravi tuleb katkestada enne uuringut või alates uuringust. Seda ei tohi uuesti alustada enne kui vähemalt 48 tundi pärast uuringut eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Neerufunktsioon

GFR-i tuleb hinnata enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt (vt lõik 4.2). Metformiini ravi on vastunäidustatud patsientidele, kellel on GFR < 30 ml/min, ja tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni muutvate seisundite tekkimisel (vt lõik 4.3).

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkeks. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel võib metformiini kasutada, kui regulaarselt kontrollitakse südame- ja neerufunktsiooni. Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidele on metformiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kirurgia

Metformiini ravi tuleb katkestada enne operatsioone, mille puhul kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi tohib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või pärast suukaudse toitumise jätkamist eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab 2. tüüpi diabeedi diagnoos olema kinnitatud.

Üheaastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed selles osas puuduvad. Seetõttu tuleb metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteedialisi lapsi selles suhtes hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 eluaastat

Laste ja noorukitega 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.

Teised ettevaatusabinõud

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

Tavapäraseid laborianalüüse diabeedi jälgimiseks tuleb teha regulaarselt.

Metformiin üksi ei põhjusta hüpoglükeemiat, kuid tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või muude 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, alatoitumuse või maksakahjustuse korral.

Joodi sisaldavad kontrastained

Metformiinravi tuleb katkestada enne uuringut või alates uuringust. Seda ei tohi uuesti alustada enne kui vähemalt 48 tundi pärast uuringut eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasutamisel ettevaatusabinõusid vajavad kombinatsioonid

Mõned ravimpreparaadid (nt MSPVA-d, sealhulgas selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid) võivad neerufunktsiooni kahjustada, mille tõttu võib suureneeda laktatsidoosi risk. Neid ravimeid koos metformiiniga kasutama hakates/ kasutades on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Ravimid, millel esineb oluline hüperglükeemiline aktiivsus (nt 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.

Orgaanilised katioontransporterid (OCT)

Metformiin on mõlema transporteri OCT1 ja OCT2 substraat.

Metformiini samaaegne manustamine koos:

- OCT1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib vähendada metformiini efektiivsust;
- OCT1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib suurendada metformiini imendumist seedetraktist ja efektiivsust;
- OCT2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib vähendada metformiini renaalset eritumist ja põhjustada seeläbi metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemist;
- OCT1 ja OCT2 inhibiitoritega (nagu krisotiniib, olapariin) võib muuta metformiini efektiivsust ja renaalset eritumist.

Seetõttu on vajalik ettevaatus, kui metformiini manustatakse koos nende ravimitega, eriti neerukahjustusega patsientidel, sest metformiini plasmakontsentratsioon võib suureneeda. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuste kohandamist, sest OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad muuta metformiini efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimatu rasedusaegne diabeet (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 (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel metformiiniga seotud kahjulikke nähtusid ei täheldatud. Et kättesaadavad on ainult piiratud andmed, ei soovitata siiski metformiinravi ajal imetada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine, arvestades imetamise kasu ja võimalikku kahjulike nähtude riski lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metformiini monoterapia ei põhjusta hüpoglükeemiat ja sellepärast ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 isutus, mis taandub enamikul juhtudel spontaanselt. Nende vältimiseks on soovitatav võtta metformiini ööpäevane annus kaheks või kolmeks jagatuna ja tasapisi annuseid suurendada.

Ravi ajal metformiiniga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed.

Esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage: $\geq 1/10$; sage: $\geq 1/100 < 1/10$; aeg-ajalt: $\geq 1/1000 < 1/100$; harv: $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$; väga harv: $< 1/10\ 000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sageduskategoorias on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos (vt lõik 4.4), B₁₂-vitamiini imendumise vähenemine koos sisalduse vähenemisega seerumis metformiini pikaajalise kasutamise korral. Sellist etioloogiat soovitataks 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 ööpäevas söögi ajal või järel. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada gastrointestinaalset talutavust.

Maksa ja sapiteede häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lapsed

Avaldatud ja turuletulekujärgsete andmete järgi ning piiratud pediaatrilise populatsiooniga (10...16 eluaastat, ravitud 1 aasta jooksul) läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanutel esinevaga.

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, kuid nendes tingimustes on tekkinud laktatsidoos. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline 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.

Biguaniidid

ATC-kood: A10BA02

Toimemehhanism

Metformiin on antihüpoglükeemilise toimega biguaniid, mis vähendab nii basaalsel kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüpoglükeemiat.

Metformiin võib avaldada toimet kolme mehhanismi kaudu:

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

Metformiin stimuleerib glükogeeni rakusisest sünteesi, mõjutades glükogeeni süntaasi.

Metformiin suurendab kõikide seni teadaolevate glükoosi transporterite (GLUT-id)

transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes on metformiini kasutamist seostatud stabiilse kehakaaluga või mõõduka kaalulangusega.

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

Kliiniline efektiivsus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud vere glükoosisisalduse intensiivse kontrollimise pikaajalist kasu 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

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

- diabeedi 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 võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- diabeediga 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 võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,011$) ning võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia rühmadega (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.

1. tüüpi diabeediga patsientidel on metformiini kombinatsioonis insuliiniga kasutatud valitud patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist kasu pole formaalselt kindlaks tehtud.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 2,5 tunniga (T_{max}). 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 küllastuvja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumine 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 suurenenud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) üle 5 mikrogrammi/ml isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda veidi. Metformiinvesinikkloriidi 850 mg 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 väiksem 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 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 näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi. Kahjustatud neerufunktsiooni korral on renaalne kliirens aeglustunud proportsionaalselt kreatiini kliirensiga ja seega on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, viies metformiinisalduse suurenemisele plasmas.

Omadused erinevates patsiendirühmades

Neerukahjustus

Olemasolevaid andmeid mõõduka neerukahjustusega patsientidel on vähe ja usaldusväärset hinnangut metformiini süsteemse ekspositsiooni osas sellel patsiendirühmal võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega ei saa teha. Seega tuleb annust kohandada kliinilise efektiivsuse/ talutavuse kaalutluste põhjal (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 metformiinvesinikkloriidi annuste kaks korda päevas 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 diabeediga täiskasvanutega, kes said 500 mg korduvannuseid kaks korda päevas 14 päeva jooksul. Et annus on individuaalselt kohandatud glükeemilise kontrolli alusel, on selle tähtsus kliiniliselt vähe oluline.

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 90

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool 4000

Titaandioksiid (E171)

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:

20, 30, 60, 90, 120, 180 või 300 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tabletimahuti:

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud HDPE pudelitesse, millel on **LDPE korgid**.

Originaalpakend sisaldab 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

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

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

952217

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.10.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2020