

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

METFORAL XR, 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 750 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 585 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge kuni kahvatu valge kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrikis „SR 750“ ja teine külj on märgistusega.

Tableti mõõtmed on: pikkus 19,60 mm, laius 9,30 mm ja läbimõõt 6,90 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Metformiini võib kasutada monoterapiiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

2. tüüpi diabeedi monoterapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega:

Metforal XR 750 mg on kasutamiseks patsientidel kes juba saavad ravi metformiiniga (toimeainet prolongeeritult või koheselt vabastavate tablettidega).

Metforal XR 750 mg annus peab olema ekvivalentne metformiini tablettide ööpäevase annusega (toimeainet prolongeeritult või koheselt vabastavate tablettidega) kuni maksimaalselt 1500 mg võetuna koos õhtusöögiga.

Pärast 10 kuni 15 päeva möödumist tuleb vastavalt vere glükoosisalduse mõõtmise tulemustele kontrollida, kas Metforal XR 750 mg annus on sobiv.

Juhul, kui toimub üleviimine teistelt suukaudsetelt diabeediravimitelt, peab algama annuse tiitrimine Metforal XR 500 mg'ga enne Metforal XR 750 mg kasutamist.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kasutada kombineeritud ravis, et saavutada paremat glükeemilist kontrolli.

Patsientidel, kellel juba kasutatakse metformiini ja insuliini kombinatsiooni, peab Metforal XR'i 750 mg annus olema ekvivalentne juba kasutatava metformiini annusega, kuni maksimumannuseni 1500

mg, mis võetakse õhtusöögiga. Samas kui insuliini annus kohandatakse vastavalt veresuhkru mõõtmiste tulemustele.

Eakad

Neerufunktsiooni võimaliku häirimise tõttu eakatel tuleb metformiini annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni näitajatele. Vajalik on neerufunktsiooni näitajate 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 koguanus	Täiendavad asjaolud, mida arvesse võtta
60...89	2000 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

Metforal XR'i, ei tohi lastel kasutada andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Neid ei tohi närida ega purustada.

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, näiteks:
 - o dehüdratsioon,
 - o raske infektsioon,
 - o šokk.
- Haigused, mis võivad põhjustada koe hüpoksiat (eriti ägedad haigused, aga ka kroonilise haiguse seisundi halvenemine) näiteks:
 - o kompenseerimata südamepuudulikkus,
 - o hingamispuudulikkus,
 - o hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
 - o 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 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 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, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe. Arstid peaksid hoiatama patsiente laktatsidoosi riski ja sümptomite osas.

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirust (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 risk. Patsientidel, kellel on stabiilne krooniline südamepuudulikkus võib metformiini kasutada südame- ja neerupuudulikkuse regulaarsel jälgimisel.

Patsientidel, kellel on äge ja mittestabiilne südamepuudulikkus, on metformiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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 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.

Teised ettevaatusabinõud

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

Suhkurtõve jälgimiseks tuleb teha regulaarselt laboratoorseid uuringuid.

Metformiin üksinda ei põhjusta kunagi hüpotükeemiat, kuid tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või muu suukaudse diabeedivastase ravimiga (nt sulfonüüluuread või meglitiniidid).

Tableti kest võib olla väljaheites näha. Patsient peab olema eelnevalt informeeritud, et see on tavapärane.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, see tähendab „naatriumivaba“.

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.

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 eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kasutamisel ettevaatusabinõusid vajavad kombinatsioonid

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 lingudiureetikumid. Alustades nende ravimite kasutamist või kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Ravimid, millel esineb oluline hüperglükeemiline aktiivsus (näiteks glükokortikoidid (süsteemselt ja paiksel manustatuna) ja sümpatomimeetikumid): Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisisalduse jälgimine, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb kohandada metformiini annust ravi ajal nende ravimitega ja pärast selle lõpetamist.

Orgaaniliste kationide transporterid (OCT)

Metformiin on mõlema transporterid OCT-1 ja OCT-2 substraat.

Metformiini kasutamisel koos:

- OCT-1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib metformiini toime nõrgeneda;
- OCT-1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib suureneda gastrointestinaalne imendumine ja metformiini toime;
- OCT-2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib väheneda metformiini renaalne eliminatsioon ja seega suurened metformiini plasmakontsentratsioon;
- OCT-1 ja OCT-2 inhibiitorid (nagu krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja neerude kaudu eritumist.

Ettevaatlikult tuleb kasutada neid ravimeid koos metformiiniga, eriti neerukahjustusega patsientidel, kuna metformiini plasmakontsentratsioon võib suurened. Vajadusel tuleb 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. 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 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 metformiiniga ravi ajal siiski 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 päevasest annusest põhinedes kehapiinna 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

Turuletulekujärgsete ja kontrolliga kliiniliste uuringute andmete kohaselt olid metformiini prolongeeritud vabastavate tablettide puhul teatatud kõrvaltoimed oma olemuselt ja raskusastmelt sarnased metformiini koheselt vabastavate tablettide puhul teatatutele.

Ravi alustamisel esines kõige sagedamini selliseid kõrvaltoimed nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus, mis üldjuhul lahenesid iseenesest.

Ravi ajal Metforal XR'iga 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.

Iga grupeeritud sageduse puhul on kõrvaltoimed esitatud kõrvaltoime tõsiduse kahanevas järjestuses.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv:

- Laktatsidoos (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).
- 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 isutus. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi algul ja enamikul juhtudest lahenevad iseenesest. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada gastrointestinaalset taluvust.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:

- Üksikud teated kõrvalekallete kohta maksatalitluse analüüsidest või hepatiit, mis laheneb ravi peatamisel metformiiniga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv:

- Nahareaktsioonid nagu erüteem, sügelus, urtikaaria.

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 85g metformiini annustega ei ole hüpoglükeemiat 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.

Metformiin on antihüpoglükeemilise toimega biguaaniid, mis vähendab nii basaalsel kui ka söögijärgset vereplasma glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüpoglükeemiat.

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 soolest imendumise aeglustamine.

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

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et metformiinil on oluline mitteglükeemiline toime kehakaalu stabiilsusele või kehakaalu tagasihoidlikule langusele.

Metformiini koheselt vabastaval ravimvormil on inimeste puhul soodne toime lipiidide ainevahetusele sõltumata toimest glükeemiale. Seda on näidatud terapeutilistes annustes kontrolliga, keskmistes või pikaajalistes kliinilistes uuringutes: metformiini koheselt vabastav ravimvorm alandab üldkolesterooli taset, LDL kolesterooli taset ja triglütseriidide taset. Sarnast toimet pole näidatud toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormiga, tõenäoliselt õhtuse manustamiskorra tõttu, ja võib tekkida triglütseriidide taseme tõus.

Kliiniline efektiivsus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud metformiini koheselt vabastava ravimvormiga intensiivse vereglükoosi kontrollimise pikaajalist kasu II tüüpi suhkurtõvega ülekaalulistel täiskasvanud patsientidel kasutatuna esmavaliku ravimina dieedi ebaõnnestumisel. Metformiini ravitulemuste analüüsimine ülekaalulistel patsientidel (pärast dieetravi ebaõnnestumist) näitas:

- suhkurtõve tüsistuste absoluutse riski olulist vähenemist metformiini 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: 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 kombineeritud sulfonüüluurea 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 pole formaalselt kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordset suukaudset metformiini 1500 mg toimeainet prolongeeritult vabastava 750 mg tableti manustamist, saavutatakse keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 1193 ng/ml mediaan ajaga 5 tundi (vahemikus 4 kuni 10 tundi).

Metformiin 750 mg (toimeaine prolongeeritud vabastamine) puhul näidati, et see on bioekvivalentne metformiin 500 mg-ga (toimeaine prolongeeritult vabastamine) 1500 mg annuses, mis puudutab C_{max} ja AUCd tervetel söönud ja paastunud isikutel.

Tasakaaluseisundis, sarnaselt koheselt vabaneva toimeainega ravimvormi puhul, ei suurene C_{max} ja AUC proportsionaalselt manustatud annusega.

Pärast ühekordset 2000 mg metformiini prolongeeritult vabastava tableti manustamist on AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) sarnane metformiini koheselt vabastava ravimvormi kaks korda päevas 1000 mg manustamisega.

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} ja AUC isikutevaheline varieeruvus on metformiini prolongeeritult vabastavate ja toimeainet koheselt vabastavate tablettide puhul võrreldav.

Toimeainet prolongeeritult vabastava tableti manustamisel ilma söömata, väheneb AUC 30% (C_{max} ja T_{max} see ei mõjuta).

Metformiini keskmist imendumist toimeainet prolongeeritult vabastavast ravimvormist mõjutab toidu tarbimine vähe.

Pärast metformiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide korduvat manustamist kuni 2000 mg-ni, ravimi kuhjumist ei täheldata.

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

Spetsiifilised patsientide rühmad

Neerukahjustus

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientide puhul pole andmeid piisavalt, et metformiini süsteemset ekspositsiooni sellele patsientide rühmale, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, usaldusväärselt hinnata. Seetõttu tuleb annus kohandada võttes arvesse kliinilist toimet ja taluvust (vt lõik 4.2)

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

Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkarmelloos
Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister.
Pakend sisaldab 15, 30, 60, 90 või 120 toimeainet prolongeeritult vabastavat 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

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

975918

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018