

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metfogamma 500, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 389,9 mg metformiinile.
INN. *Metforminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Valge sile läikiv ümar õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoteerapiana, 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 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)

Monoteerapiana või kombineeritult teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega

Üldiselt on algannus 500 mg või 850 mg 2...3 korda ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust vastavalt veresuhkru tasemele kohandada. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

Metformiini maksimaalne lubatud annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Kui toimub üleminek teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt ravimilt metformiinvesinikkloriidile, siis on vajalik eelnev ravi katkestada ja asendada ülalpool mainitud metformiini annusega.

Kombinatsioonis insuliiniga

Metformiini ja insuliini võib kasutada koos, et saavutada paremat kontrolli veresuhkru taseme üle. Standardne algannus on 500 mg või 850 mg 2...3 korda ööpäevas ja insuliini annus sõltub mõõdetud veresuhkru väärtustest.

Eakad patsiendid

Kuna eakatel patsientidel on neerufunktsioon sageli kahjustunud, peab metformiini annust kohandama vastavalt neerufunktsiooni näitajatele. Seetõttu on vajalik regulaarne neerufunktsiooni 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 (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 ja noorukid

Monoteraapiana ja kombinatsioonis insuliiniga

- Ravimit võib kasutada noorukitel ja lastel alates 10. eluaastast.
- Üldiselt on algannus üks 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt veresuhkru tasemele. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne lubatud annus on 2 g metformiini ööpäevas, jagatuna 2 või 3 annuseks.

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 neerufunktsiooni, nt: dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.
- Haigused, mis võivad põhjustada koe hüpoksiat (eriti ägedad haigused või krooniliste haiguste ägenemine), nt: 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 ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvatumise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvatumisel 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 tulemus on vere pH vähenemine ($< 7,35$), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), 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 südamepuudulikkuse 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 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.

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 ja noorukid

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

Ühe-aastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende konkreetsete punktide osas ei ole kättesaadavad. Seetõttu tuleb metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteedialisi lapsi, hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 aastat

Laste ja noorukitega läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kaasatud vaid 15 isikut vanuses 10...12 aastat. Kuigi metformiini efektiivsus ja ohutus alla 12-aastastel lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel, on lastele vanuses 10...12 aastat soovitatav ravimit määrata ettevaatusega.

Teised ettevaatusabinõud

Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi jälgimist ja kindlustama, et süsivesikute jaotumine ööpäeva lõikes oleks regulaarne. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama madala kalorsusega dieeti. Regulaarselt peavad olema läbi viidud laboratoorsed analüüsid diabeedi monitooringuks. Metformiini üksinda ei tekita hüpoglükeemiat. Siiski on nõutav ettevaatus, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini või suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (nt sulfonüüluuread või meglitiniidid).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „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.

Jodeeritud kontrastained

Röntgenuuritingute 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.

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

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

Orgaanilised katiooni transporterid (OCT)

Metformiini on nii OCT1 kui ka OCT2 transporterite substraat.

Metformiini samaaegne manustamine koos

- OCT1 inhibiitoritega (nt verapamiil) võib vähendada metformiini toimet.
- OCT1 indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib suurendada metformiini imendumist seedetraktist ja metformiini toimet.
- OCT2 inhibiitoritega (nt tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib vähendada metformiini renaalset eritumist ja seega suurendada metformiini plasmakontsentratsiooni.
- nii OCT1 kui ka OCT2 inhibiitoritega (nt krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja renaalset eritumist.

Seetõttu on soovitatav ettevaatus nende ravimite manustamisel koos metformiiniga, eeskätt neerukahjustusega patsientidel, sest metformiini plasmakontsentratsioon võib suurened. Vajadusel

võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest 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 suurenenud perinataalse suremuse riskiga.

Piiratud andmed metformiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei viita kaasasündinud väärarendite riski tõusule. 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 siiski ravi ajal metformiiniga imetada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine, arvestades imetamise kasu ja võimalikku riski kõrvaltoimete tekkeks lapsel.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Monoteraapia Metfogamma 500'ga ei põhjusta hüpopglükeemiat ja seepärast ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alustamisel on kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, 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.

Metformiinravi ajal võivad esineda järgmised kõrvaltoimed. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: 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
	Vitamiin B12 imendumise vähenemine ja sisalduse 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 kadu. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt. Nende ärahoidmiseks on soovitatav, et metformiini võetakse 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 maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallete või hepatiidi kohta, mis olid pöörduvad 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 pediatrilise 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 müügiloo 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 sellistes olukordades on laktatsidoosi esinenud. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on erakorraline juhtum, mida tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem ravimeetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist 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 avaldada toimet kolme erineva mehhanismi kaudu:

- 1) redutseerib maksasisest glükoosi produktsiooni inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;
- 2) tõstab insuliini tundlikkust lihastes, parandades perifeerset glükoosi tagasihaaret ja kasutamist;
- 3) pärsib glükoosi imendumist soolestikust.

Metformiin stimuleerib glükogeeni rakusisest sünteesi, mõjutades glükogeeni süntetaasi.

Metformiin parandab kõigi membraanitüüpide glükoosi transporterite (GLUT) transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

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

Metformiinil on inimorganismile lisaks veresuhkru tasemele mõjutamisele ka veel sellest sõltumatu positiivne toime rasvade ainevahetusele. Seda on näidatud kontrollitud keskmistes ja pikemaajalistes kliinilistes uuringutes. Metformiin langetab üldkolesterooli, LDL kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud pikaajalist efektiivsust veresuhkru taseme kontrollile II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

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

- diabeedi komplikatsioonide absoluutse riski olulist vähenemist metformiini grupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$ ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea grupi ja insuliini monoterapia grupiga (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$.
- diabeediga seotud surmajuhude absoluutse riski olulist langust: metformiinil 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$.
- üldsuremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinil 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieediga 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapia grupi 18,9 juhuga 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset langust: metformiiniga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 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 formaalselt tõestatud.

Lapsed

Kontrollitud kliinilised uuringud piiratud arvul patsientidel vanuses 10...16 aastat, keda raviti 1 aasta jooksul näitasid samasugust toimet veresuhkrutaseme väärtustele, kui on näidatud täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi tablettide manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) ligikaudu 2,5 tunniga (t_{max}). Absoluutne biosaadavus 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tablettide puhul on tervetel isikutel umbes 50...60%. Pärast suukaudset manustamist on roojast leitud imendumata fraktsioon 20...30%.

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

Kasutades soovitatud annuseid ja tavapäraseid annustamisintervalle saavutatakse plasma püsikontsentratsioon 24...48 tunniga ja tavaliselt jääb see alla 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) üle 4 $\mu\text{g/ml}$, isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab metformiini imendumise määra ja lükkab imendumist veidi edasi. 850 mg tablettide suukaudse manustamise järgselt oli plasma maksimaalne kontsentratsioon 40% madalam, AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) 25% väiksem ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajalik aeg 35 minuti võrra pikem.

Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütide vahel. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse umbes samal ajal. Jaotumises esindavad erütrotsüüdid kõige tõenäolisemalt teistest osast. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, viidates ekskretsioonile glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni kaudu. Suukaudse manustamise järel on terminaalne eliminatsioon poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni kahjustuse korral on renaalne kliirens aeglustunud vastavalt kreatiini kliirensile ja selle eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedumisele, viies metformiini taseme tõusule plasmas.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Lapsed

Üksikannuse uuring: pärast metformiini 500 mg üksikannuse manustamist lastele esinesid sarnased farmakokineetilised omadused, nagu ilmsid tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: pärast korduvaid 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul vähenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC) lastel vastavalt umbes 33% ja 40%, võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg annuseid 2 korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna 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

Naatriumtärklisglükolaat, maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid, povidoon 30, magneesiumstearaat (Ph. Eur.), hüpromelloos, propüleenglükool, makrogool 6000, titaandioksiid (E171), talk.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendid 30 õhukese polümeerikattega tabletiga
Pakendid 120 õhukese polümeerikattega tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

542707

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2020