

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metformin-ratiopharm 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Metformin-ratiopharm 850 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Metformin-ratiopharm 500 mg

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 389,62 mg metformiinile.

Metformin-ratiopharm 850 mg

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 662,36 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

500 mg: valge kuni valkjas ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pressitud märged "93" ja teisel "48". Mõõtmed: 14,7 x 8,1 mm, paksusega 5,9 – 6,9 mm.

850 mg: valge kuni valkjas ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pressitud märged "93" ja teisel "49". Mõõtmed: 17,6 x 8,8 mm, paksusega 8,0 – 9,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi täiskasvanutel; eriti ülekaaluliste patsientide puhul, kui dieediga ja füüsilise aktiivsusega ei saavutata veresuhkru taseme piisavat vähenemist.

Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoterapijana või kombinatsioonis teiste suukaudsete antidiabeetikumidega või insuliiniga.

Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoterapijana 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

Monoterapia ja kombineerimine teiste suukaudsete antidiabeetikumidega.

- Annustamist tuleb alustada järk-järgult. Tavaline algannus on üks õhukese polümeerikattega tablett (500 mg või 850 mg) 1 kuni 2 korda ööpäevas koos toiduga või pärast sööki. 10...15 päeva pärast tuleb ravimi annust vastavalt määratud veresuhkru väärtusele korrigeerida. Järk-järguline annuse suurendamine mõjub soodsalt ravimi gastrointestinaalsele taluvusele. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 3 g metformiini.

Metformin –ratiopharm 850 mg õhukese polümeerikattega tablettide allaneelamise hõlbustamiseks võib neid poolitada. Saadud pooled tuleb manustada üksteise järel ühe annusena.

- Mõne teise suukaudse antidiabeetikumi vahetamisel metformiini vastu tuleb esmalt senine ravi katkestada ja seejärel alustada ravi metformiiniga ülalnimetatud annustes.

Kombineerimine insuliiniga.

Metformiini ja insuliini võib kombineerida, et saavutada veresuhkru taseme paremat regulatsiooni. Metformiini manustatakse tavaliselt skeemi järgi üks õhukese polümeerikattega tablett 2...3 korda päevas, insuliini manustatakse vastavalt mõõdetud veresuhkru väärtustele.

Eakad patsiendid.

Eakatel patsientidel peab metformiini tablettide alg- ja säilitusannus nõrgenenud neerufunktsiooni võimaluse tõttu olema väiksem. Igasugusele annuse kohandamisele peab eelnema hoolikas neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.4).

Lapsed alates 10-eluastast ja noorukid

Monoteraapia ja kombineeritud ravi insuliiniga:

Tavaline algannus on üks õhukese polümeerikattega tablett (500 mg või 850 mg) 1 kord ööpäevas koos toiduga või pärast sööki.

10 kuni 15 päeva pärast tuleb ravimi annust vastavalt veresuhkru väärtustele korrigeerida. Järkjärguline annuse suurendamine mõjub soodsalt ravimi gastrointestinaalsele taluvusele. Maksimaalne soovitatav annus on 2 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas jagatuna 2 või 3 annuseks

4.3. Vastunäidustused

- Teadaolev ülitundlikkus metformiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma
- Neerufunktsiooni häire/neerupuudulikkus [nt kreatiniini kontsentratsioon seerumis >135 µmol/L (mehed), >110 µmol/L (naised)]
- Akuutsed seisundid, mis võivad viia neerufunktsiooni häireteni, nt
 - Dehüdratsioon
 - Rasked infektsioonid
 - Šokk
- Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4)
- Akuutsed ja kroonilised haigused, mis võivad põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
 - Kardiaalne või respiratoorne puudulikkus
 - Värske müokardiinfarkt
 - Šokk
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus
- Alkoholism
- Imetamine

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos.

Laktatsidoos on harva esinev, kuid siiski raskekujuline (kõrge suremus ilma kiire ravita) metaboolne komplikatsioon, mida võib põhjustada metformiini kumuleerumine. Seni teadaolevad laktatsidoosi juhtumid metformiiniga ravimisel puudutasid eelkõige raske neerupuudulikkusega diabeetikuid. Laktatsidoosi juhtusid saab ja peab järgmiste riskifaktorite arvestamisel vähendama (nt halvasti kontrollitud diabeet, ketoneemia, paastumine, ülemäärane alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus ja kõik teised seisundid, millega kaasneb hüpoksia, nagu bakteriaalsed või viiruslikud infektsioonid).

Diagnoos:

Laktatsidoosi sümptomiteks on atsidoosne düspnoe kõhuvalu ja hüpothermiaga, millele järgneb kooma. Diagnoosimisel kliiniliselt olulisteks laboratoorseteks parameetriteks on nii vere madal pH-väärtus, laktaadi tase plasmas üle 5 mmol/l kui ka anioonide hulga ja laktaat/püruvaat suhte suurenemine. Kui

esineb metaboolse atsidoosi kahtlus, tuleb metformiini manustamine katkestada ja patsient otsekohe statsionaarsele ravile võtta (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon.

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb nii enne ravi algust kui ka hiljem reeglipärase ajavahemike tagant kontrollida seerumi kreatiniini taset:

- Vähemalt üks kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel
- Vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle seerumi kreatiniini kliirensi tase asub normaalvahemiku ülemisel piiril ja ka eakatel patsientidel.

Eakate patsientide puhul esineb sageli ja sümptomiteta neerufunktsiooni langus. Eriline ettevaatus on vajalik situatsioonides, kus võivad kujuneda neerufunktsiooni häired (nt enne ravi antihüpertensiivsete ravimite, diureetikumide või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega).

Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine.

Radioloogiliste uuringute korral intravaskulaarselt manustatavad joodi sisaldavad kontrastained võivad põhjustada neerupuudulikkust, seetõttu tuleb metformiini manustamine enne uuringut, uuringu ajaks ja selle järgselt kuni 48 tunniks katkestada. Ravi võib jätkata alles siis, kui uue läbivaatuse ajal tehakse kindlaks normaalne neerufunktsioon.

Kirurgilised operatsioonid.

Metformiinvesinikkloriidi manustamine tuleb lõpetada 48 tundi enne üldnarkoosi all läbiviidavaid valikulisi kirurgilisi operatsioone. Ravi võib jätkata mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni.

Lapsed ja noorukid:

II tüüpi diabeedi diagnoos peab olema kinnitatud enne metformiinvesinikkloriid-ravi alustamist.

Ühe-aastase kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei leitud metformiinvesinikkloriidi toimet kasvule ja puberteedieale, kuid sellealased pikaajalised andmed puuduvad. Seetõttu on soovitatav hoolikalt jälgida metformiinvesinikkloriidi toimet neile parameetritele metformiinvesinikkloriidravil 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 metformiinvesinikkloriidi efektiivsus ja ohutus selle vanusegrupi lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, on lastele vanuses 10...12 aastat soovitatav ravimit määrata erilise ettevaatusega.

Edasised ettevaatusabinõud.

Kõik patsiendid peavad oma dieeti jätkama, kusjuures tuleb jälgida süsivesikute ühtlast jaotumist terve päeva peale. Ülekaalulised patsiendid peavad oma madala kalorsusega dieeti jätkama.

Diabeedi kontrolli all hoidmiseks tuleb korrapäraselt teostada rutiinseid laboriuuringuid.

Metformiin üksinda ei põhjusta hüpoglükeemiat; siiski tuleb kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureatega olla ettevaatlik, kuna see võib põhjustada hüpoglükeemiat. Sümptomiteks võivad olla: äkiline higistamine, värisemine, südamekloppimine, rahutusseisundid, hundiisu. Süveneva hüpoglükeemia korral võib patsient teadvuse kaotada.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesoovitavad kombinatsioonid.

Alkohol

Ägeda alkoholimürgistuse korral esineb suurenenud laktatsidoosi oht, eelkõige järgmistel juhtudel:

- Paastumine või alatoitumine
- Maksapuudulikkus

Alkoholi tarbimist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid tuleb vältida.

Joodi sisaldavad kontrastained.

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarsel manustamisel võib tekkida neerupuudulikkus ja seega metformiini kumulatsioon, nii et esineb suurenenud laktatsidoosi oht. Metformiini manustamine tuleb enne uuringut, uuringu ajaks ja selle järgselt kuni 48 tunniks katkestada. Ravi võib jätkata alles siis, kui uue läbivaatuse ajal tehakse kindlaks normaalne neerufunktsioon (vt ka lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus.

Glükokortikoidid (süsteemseks ja lokaalseks kasutamiseks), β_2 -agonistid ja diureetikumid omavad sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsiente tuleb viimasest informeerida ja soovitada neil lasta reeglipäraselt kontrollida veresuhkru väärtust, eelkõige just ravi alguses. Metformin-ratiopharm'i annust tuleb ravi ajal eespool nimetatud ravimitega vajadusel kohehelt korrigeerida, nagu ka peale nende ravimite võtmise katkestamist.

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada veresuhkru taseme langust. Metformin-ratiopharm'i annust tuleb vajadusel kohehelt korrigeerida teraapia ajal AKE-inhibiitoritega, nagu ka peale viimaste ärajätmist.

Ravimid, mis pärsivad metformiini eritumist, nt tsimetidiin, võivad suurendada laktatsidoosi tekkeriski.

4.6. 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 suurenenud kongenitaalsete väärarengute suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ole ilmnenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui patsient plaanib rasedust 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 metformiinravi ajal 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.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Monoteraapia Metformin-ratiopharm'iga ei põhjusta hüperglükeemiat ega avalda seetõttu toimet autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Patsiente tuleb siiski informeerida, et metformiini samaaegsel kombineerimisel teiste antidiabeetikumidega (sulfonüüluurea, insuliin, repagliniid) esineb hüperglükeemia oht.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus:

Väga sage (>1/10)

Sage (>1/100, <1/10)

Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)

Harv (>1/10000, <1/1000)

Väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud)

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu langus. Need kõrvaltoimed esinevad enamasti ravi alguses ja kaovad enamikel juhtudel iseenesest. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini manustada peale sööki või söögi ajal 2 või 3 üksikannusena. Annuse järk-järguline suurendamine võib samuti aidata seedetrakti kõrvaltoimete vähendamisel. Sage: maitsetundlikkuse muutused

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt : peavalu, pearinglus, väsimus.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos (0,03 juhtu/1000 patsient-aasta kohta) (vt lõik 4.4).
Vitamiin B₁₂ imendumise vähenemine ja sisalduse langus seerumis pikaajalise metformiini teraapia korral. Sellise etioloogia võimalust tuleb kaaluda juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia..

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: naharektsioonid nagu erüteem, pruuritus, urtikaaria.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiidi või maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded, mis pöörduvad pärast metformiinravi katkestamist.

Avaldatud, turuletulekujärgsetel ning kontrollitud kliiniliste uuringute andmetel teatati piiratud hulgal pediatrilisel populatsioonil vanuses 10 kuni 16 aastat, kes said ravi 1 aasta jooksul, kõrvaltoimetest, mis olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui on teatatud täiskasvanutel.

4.9. Üleannustamine

Hüpoglükeemiat ei täheldatud isegi kuni 85 g metformiini manustamisel, kuigi sellistes tingimustes kujunes laktatsidoos. Tugeval üleannustamisel või kaasuvate riskide olemasolul võib kujuneda laktatsidoos, viimane vajab kiiret haiglaravi. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilinegrupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained; Peroraalsed vere glükoosisaldust vähendavad ained; Biguaaniidid; metformiinATC-kood: A10BA02

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaaniidi derivaat, vähendades nii basaalselt kui söömisjärgset vere glükoosisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seetõttu hüperglükeemiat.

Metformiini toime põhineb tõenäoliselt kolmel mehhanismil:

- 1) Glükoosi produktsiooni vähenemine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise tõttu.
- 2) Lihaskoe insuliinitundlikkuse tõus ja seega glükoosi omastamise ning utiliseerimise tõus perifeerselt.
- 3) Glükoosi imendumise aeglustumine soolest.

Metformiin stimuleerib glükogeensüntaasile toimet avaldades intratsellulaarset glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab kõigi siiani teadaolevate membraani koosseisu kuuluvate glükoosi transportproteiinide (GLUT) mahtuvust.

Inimestel avaldab metformiin sõltumata oma toimest veresuhkru tasemele soodsat mõju rasvade ainevahetusele, mida tõestati keskmise pikkusega ja pikaajalistes kontrollitud uuringutes raviannuste manustamisel. Metformiin viib üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taseme languseni.

Kliiniline efektiivsus:

Ühes prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis kinnitust veresuhkru taseme pikaajalise kontrollimise kasulikkus II tüüpi diabeediga patsientidel.

Ülekaalulistel patsientidel, keda dieedi ebaõnnestumisel üksnes metformiiniga raviti, läbi viidud uuringu tulemuste analüüsil saadi järgmised andmed:

- Diabeedi tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiini grupis (29,8 juhtu/1000 patsient-aasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), $p=0,0023$, kui ka võrreldes sulfonüüluurea ja insuliini monoteeraapia rühmadega (40,1 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), $p=0,0034$;
- Diabeediga seotud suremuse absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis (7,5 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), üksnes dieedi kasutamisel oli vastav näitaja 12,7 juhtu/1000 patsient-aasta kohta, $p=0,017$;
- Üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis 13,5 juhtu 1000 patsient-aasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), $p=0,011$, ja võrreldes sulfonüüluurea ja insuliini monoteeraapia rühmadega (18,9 juhtu/1000 patsient-aasta kohta), $p=0,021$;
- Müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärne langus: metformiini grupis 11 juhtu/1000 patsient-aasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu/1000 patsient-aasta kohta, $p=0,01$;

Metformiini kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei leitud mingeid eeliseid kliinilise tulemuse seisukohast.

I tüüpi diabeediga väljavalitud patsientidel rakendati kombinatsioonravi metformiini ja insuliiniga, kuid selle kombinatsiooni kliinilist eelist ei ole suudetud ametlikult kindlaks teha.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine.

Peale metformiini suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) 2,5 tunniga. 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tableti manustamisel on absoluutne biosaadavus tervetel patsientidel u 50...60%. Imendumata ja väljaheitega eritatud fraktsioon on suukaudsel manustamisel 20...30%.

Metformiin imendub peale suukaudset manustamist mittetäielikult ja näitab küllastumistendentsi. Eeldatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika ei ole lineaarne.

Soovitatud annustes ja tavapäraste annustamiseintervallide korral saavutatakse püsikontsentratsioonid 24...48 tunni jooksul, ning need jäävad üldiselt alla 1 µl/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) isegi maksimaalsete annuste korral 4 µl/ml. Toit vähendab ja mõningal määral ka aeglustab metformiini imendumist, mida demonstreerib umbes 40% madalam maksimaalne plasmakontsentratsioon ja 25% madalam AUC (*area under the curve*) ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseks kuluva aja pikenedamine 35 minuti võrra pärast ühekordse 850 mg annuse manustamist koos toiduga. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine.

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral ja kuhjub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on samal ajahetkel väiksem kui plasmas. Erütrotsüüdid kujutavad endast tõenäoliselt sekundaarset jaotusreservuaari. Keskmine jaotusruumala jääb vahemikku 63 ja 276 liitrit.

Metabolism.

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Seni ei ole inimesel metformiini metaboliite kindlaks tehtud.

Eliminatsioon.

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiin eritub peamiselt glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 6,5 tundi. Neerupuudulikkuse korral on metformiini poolväärtusaeg pikenenud ja renaalne kliirens vähenenud vastavalt kreatiini kliirensi vähenemisele, mis viib metformiini plasmatasemete tõusuni.

Biosaadavus.

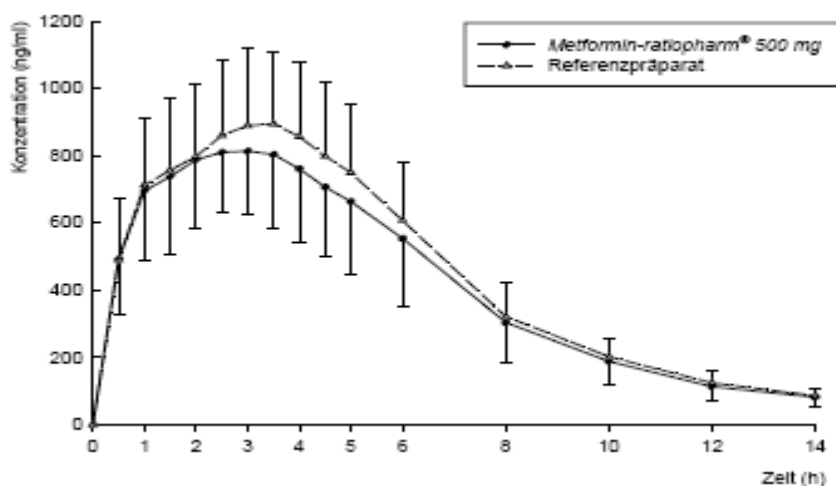
- Metformin-ratiopharm 500 mg

Metformin-ratiopharm 500 mg kohta viidi 1998. aastal läbi referentspreparaadiga võrdlev biosaadavuse uuring 24 katsealusel. Uuring andis järgmised tulemused:

Metformiini farmakokineetilised parameetrid peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 500 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust:

	Metformin-ratiopharm 500 mg (MW±SD)	Referentspreparaat (MW±SD)
c_{\max} [ng/ml]	922,4 ± 260,5	998,7 ± 228,5
t_{\max} [h]	2,8 ± 1,0	2,7 ± 1,1
AUC [h x µg/ml]	6,28 ± 1,60	6,75 ± 1,44

C_{\max}	maksimaalne plasmakontsentratsioon
t_{\max}	maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajahetk
AUC	kontsentratsiooni-aja-kurvi alune pindala
MW	keskväärtus
SD	standardhälve



Joon. 1: Metformiini plasmakontsentratsiooni aritmeetiline keskvärtus ja standardhälve peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 500 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust.

Biosaadavuse/bioekvivalentsuse tulemus

Metformin-ratiopharm 500 mg keskmine relatiivne biosaadavus võrreldes referentspreparaadiga: 93,03 % (arvutatud aritmeetiliste keskvärtuste järgi). Farmakokineetiliste parameetrite AUC, C_{max} ja t_{max} statistilise hindamise alusel on bioekvivalentsus tõestatud (asendatav referentspreparaadi vastu).

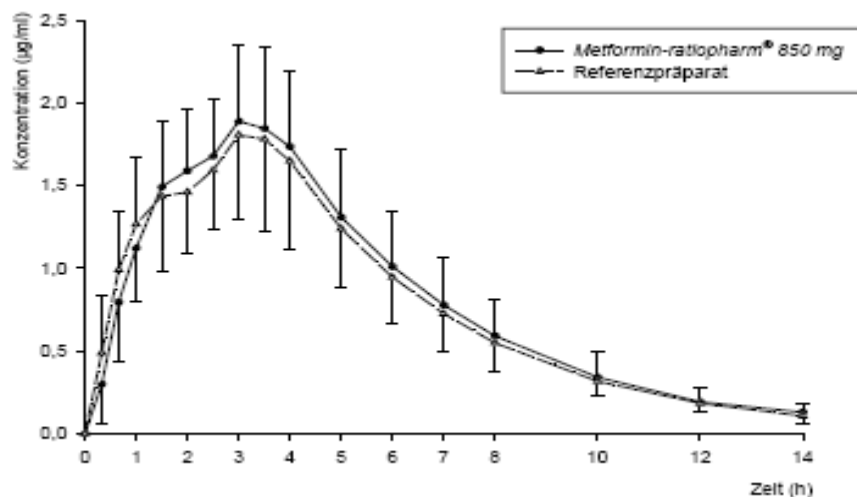
- Metformin-ratiopharm 850 mg

Metformin-ratiopharm 850 mg kohta viidi 1995. aastal läbi referentspreparaadiga võrdlev biosaadavuse uuring 20 katsealusel. Uuring andis järgmised tulemused:

Metformiini farmakokineetilised parameetrid peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 850 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust:

	Metformin-ratiopharm 850 mg (MW±SD)	Referentspreparaat (MW±SD)
c_{max} [µg/ml]	2,08 ± 0,46	1,98 ± 0,53
t_{max} [h]	2,93 ± 0,80	3,05 ± 0,76
AUC [h x µg/ml]	12,08 ± 2,92	11,62 ± 2,72

C_{max} maksimaalne plasmakontsentratsioon
 t_{max} maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajahetk
 AUC kontsentratsiooni-aja-kurvi alune pindala
 MW keskvärtus
 SD standardhälve



Joon. 1: Metformiini plasmakontsentratsiooni aritmeetiline keskvärtus ja standardhälve peale ühe tableti Metformin-ratiopharm 850 mg v.v. referentspreparaadi üksikannust.

Biosaadavuse/bioekvivalentsuse tulemus

Metformin-ratiopharm 850 mg keskmine relatiivne biosaadavus võrreldes referentspreparaadiga: 104,0 % (arvutatud aritmeetiliste keskvärtuste järgi). Farmakokineetiliste parameetrite AUC, C_{max} ja t_{max} statistilise hindamise alusel on bioekvivalentsus tõestatud (asendatav referentspreparaadi vastu).

Lapsed

Üksikannuse uuring: Pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamist pediatrilistele patsientidele esinesid sarnased farmakokineetilised omadused nagu ilmsid tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: Pärast korduvaid 500 mg annuseid 2 korda päevas pediatrilistel patsientidel 7 päeva jooksul vähenesid keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vastavalt 33% ja 40% võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg annuseid 2 korda päevas 14 päeva jooksul. Kuna annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli põhjal, on see kliiniliselt väheoluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Povidoon K30, povidoon K90, kolloidne veevaba räni, magneesiumstearaat, puhastatud vesi, hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool 400, isopropüülalkohol.

6.2. Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVDC alumiinium blisterpakend

OPA/PVC/PVDC alumiinium blisterpakend

Pakendis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6. Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Metformin-ratiopharm 500 mg: 364001

Metformin-ratiopharm 850 mg: 364101

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

19.10.2001/13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2012