

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metforem 1 g tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 g metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakoura merkintöjen "6" ja "2" välissä ja tabletin toisella puolella merkintä "A".

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suurin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyyppin 2 diabeteksen (aikuistyyppin diabetes) hoito, varsinkin kun potilas on ylipainoinen eikä saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Aikuisille Metforem 1 g -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- Yli 10-vuotiaalle lapsille Metforem 1 g -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR \geq 90 ml/min)

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa:

Tavallinen aloitusannos on 500 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen.

Annos on tarkistettava 10-15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen suurentaminen vähitellen voi lisätä gastrointestinaalista siedettävyyttä. Annosta suurennetaan asteittain tabletti kerrallaan viikon tai kahden välein ylläpitoannokseen saakka, esimerkiksi seuraavan kaavion mukaisesti:

	Aamu	Ilta
1. viikko		500 mg x 1
2. viikko	500 mg x 1	500 mg x 1
3. viikko	500 mg x 1	750 mg x 1
4. viikko	750 mg x 1	750 mg x 2

Potilaille, jotka tarvitsevat suurta metformiinihydrokloridiannosta (2-3 g vuorokaudessa), on kaksi 500 mg metformiinihydrokloriditablettia mahdollista korvata yhdellä Metforem 1 g tabletilla. Suurin suositeltava

metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Jos siirrytään jostakin muusta nieltävästä diabeteslääkkeestä metformiinihydrokloridiin, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisena aloitusannoksena 500 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa. Samalla insuliiniannos määritellään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

GFR, ml/min	Vuorokauden enimmäisannos yhteensä (jaetaan 2-3 annokseen vuorokaudessa)	Muuta huomioon otettavaa
60-89	3000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45-59	2000 mg	Maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat tekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

Iäkkäät potilaat

Koska iäkkäille potilaille saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiinihydrokloridiannos on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa:

- Metforem 1 g-tabletteja voidaan käyttää yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille.
- Tavallinen aloitusannos on 500 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa joko aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Annos on tarkistettava 10-15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen suurentaminen asteittain voi lisätä gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 2 g vuorokaudessa jaettuna 2-3 annokseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).
- Akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten kuivuminen, vakava infektio tai sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai hengityselinten vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai sokki

- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on taudotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on taudotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydämen toiminta

Hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, metformiinia voidaan käyttää, kun sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti.

Metformiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on akuutti ja epästabiili sydämen vajaatoiminta, (ks. kohta 4.3).

Leikkaushoito

Metformiinihoito on taudotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Pediatriset potilaat

Ennen metformiinihoidon aloittamista tulee varmistua, että kyseessä on tyyppin 2 diabetes (aikuistyyppin diabetes).

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kasvuun tai murrosikään. Tuloksia pitkäaikaisen hoidon vaikutuksista kasvuun ja murrosikään ei

ole saatavilla. Tämän vuoksi suositellaan, että metformiinin vaikutuksia seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja erityisesti esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

10-12 -vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10-12 -vuotiasta lasta. Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus eivät eronneet alle 12-vuotiailla lapsilla verrattaessa vanhempiin lapsiin, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10-12 -vuotiaille lapsille.

Muuta huomioon otettavaa

Potilaan on noudatettava edelleen ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu aina koko päivän ajalle. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukasti energiaa sisältävän ruokavalion noudattamista. Diabetesta on seurattava säännöllisesti tavanomaisin laboratoriotutkimuksin. Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalisten diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät:

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset) ja sympatomimeeteilla on hyperglykeeminen vaikutus. Potilasta on neuvottava ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

ACE:n estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen hoitamattomaan diabetekseen (raskausdiabetes tai pysyvä) liittyy suurentunut epämuodostumariski ja perinataalikuolleisuus.

Niukka tieto metformiinin käytöstä raskauden aikana ei viittaa siihen, että metformiinihoito suurentaisi epämuodostumien riskiä. Eläinkokeiden tulokset eivät osoita haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, diabetesta ei suositella hoidettavan metformiinilla. Veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseksi tulee käyttää insuliinia, jotta voidaan vähentää epänormaaleihin glukoosipitoisuuksiin liittyvä sikiön epämuodostumisvaara.

Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole ilmennyt. Kuitenkin tiedot käytöstä raskauden aikana ovat niukkoja, ja imetystä ei suositella metformiinihoidon aikana. Päätös imetyksen lopettamisesta tulisi tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja mahdollisten haittavaikutusten riskit lapselle.

Hedelmällisyys

Metformiinilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin jopa 600 mg/kg/vrk:n annoksina, mikä vastaa noin kolminkertaista ihmiselle suositeltua suurinta vuorokausiannosta perustuen kehon pinta-alavertailuun.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yksin käytettynä metformiinihoito ei aiheuta veren glukoosipitoisuuden pienenemistä (hypoglykemiaa), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (sulfonyyliureat, insuliini tai meglitinidit).

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään. Metformiinin ottaminen jaettuna kahteen tai kolmeen päivittäiseen annokseen ja annoksen hidas suurentaminen on suositeltavaa näiden haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihoidon yhteydessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määriteltävä seuraavasti:

hyvin yleiset: $\geq 1/10$;

yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

melko harvinaiset: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$;

harvinaiset: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$;

hyvin harvinaiset: $< 1/10\,000$

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset: Heikentynyt B12-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihoidossa. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiaa, tulee metformiinihoidon vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvittäessä.

Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleinen: Makuhäiriöt (metallin maku suussa).

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja ne yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan 2-3 päiväannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Annoksen suurentaminen asteittaisesti voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: Yksittäisiä raportteja epänormaaleista maksa-arvoista tai maksatulehduksesta, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin harvinainen: Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja urtikaria.

Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana rajoitettu määrä vuoden ajan metformiinihoidosta saavia 10-16 -vuotiaita potilaita, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole havaittu enintään 85 g:n metformiiniannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt tällaisissa tilanteissa. Suuri metformiinin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosin oireita ovat mm. pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Muita toksisia oireita ovat olleet hyperkalemia, hyponatremia, hyperventilaatio, sekavuus, tajuttomuus, kouristelu, hypotensio ja hypoglykemia. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, biguanidit
ATC-koodi: A10BA02

Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antidiabeettinen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa. Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

1. alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia
2. lisäämällä insuliinierkkyyttä lihaksissa, parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä
3. hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko painon pysyminen ennallaan tai lievä painon lasku. Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen suurentunutta verensokeripitoisuutta pienentävästä vaikutuksesta. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien pitoisuutta.

Kliininen teho

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn tyyppin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä.

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut

- diabetekseen liittyvät absoluuttiset riskit vähenivät merkittävästi metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0023$ ja sulfonyyliurean ja insuliinin yhdistelmää käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p = 0,011$), ja verrattuna sulfonyyliurean ja insuliinin yhdistelmää saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,021$)
- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p = 0,01$).

Metformiinin kliinistä hyötyä ei ole osoitettu, kun sitä on käytetty toissijaisena hoitomenetelmänä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdessä tiettyjen 1-tyypin diabetespotilaiden hoitoon, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

Pediatriset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin pienelle määrälle 10-16 -vuotiaita lapsia ja nuoria, joita hoidettiin vuoden ajan, saatiin aikaan samanlainen vaste veren glukoosipitoisuuden suhteen kuin aikuisille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Plasman suurin pitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa (t_{max}), kun metformiinihydrokloriditabletti on nielty. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditabletista on terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20-30 %.

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antovälillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24-48 tunnin kuluttua, ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman suurin metformiini pitoisuus (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 5 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa (AUC) ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuus on pienempi kuin plasman ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Veren punasolut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (Vd) asettuu välille 63-276 l.

Aineenvaihdunta

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisistä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneeseen metformiinipitoisuuteen.

Tunnusluvut erityispotilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiini-altistusta kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta. Tämän takia annosta tulee säätää kliinisen tehon ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus:

Niellyn 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikan on havaittu olevan lapsipotilaissa samanlainen kuin terveissä aikuisissa.

Moniannostutkimus:

Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annoksella 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) laski noin 33 % ja systeeminen altistus (AUC_{0-t}) laski noin 40 % verrattaessa diabetesta sairastaviin aikuisiin, jotka saivat 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren glukoosipitoisuuden perusteella, tällä ei ole kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 5 vuotta
HDPE-tölkki: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkauskoot)

PVC/PVdC-alumiini- tai PVC-alumiini -läpipainopakkaus tai HDPE-tölkki: 100 tablettia
HDPE-tölkki sisältää myös aktiivihiilipussin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24596

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2008
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8. marraskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2016