

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diformin[®] retard 500 mg -depottabletti, kalvopäällysteinen

Diformin[®] retard 750 mg -depottabletti, kalvopäällysteinen

Diformin[®] retard 1 g -depottabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metformiinihydrokloridi, 500 mg, 750 mg tai 1 g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen depottabletti

500 mg: Valkoinen, mattapintainen, ovaali, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on tunnus L226.

750 mg: Valkoinen, mattapintainen, ovaali, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on tunnus L12.

1 g: Valkoinen, mattapintainen, ovaali, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on tunnus L14.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuistyyppin diabetes (tyypin 2 diabetes), jos pelkällä ruokavalioidolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävän hyvää sokeritasapainoa ja oraalinen lääkehoito on aiheellista aloittaa. Metformiinia voidaan käyttää ensisijaisena lääkkeenä liikapainoisille diabeetikoille. Metformiinia voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan yhdistää toiseen oraaliseen diabeteslääkkeeseen tai insuliiniin.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääke otetaan aterioiden yhteydessä kokonaisina tabletteina.

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

Alkuannos on 500 mg aamulla. Annosta voidaan suurentaa viikon välein, kunnes saavutetaan riittävä vaikutus. Ylläpitoannos on tavallisesti 500–1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Maksimiannos on 3 g vuorokaudessa.

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	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.

Insuliiniin yhdistettynä metformiinia otetaan normaaleina annoksina (esim. 1 g x 2), ja insuliinin annosta muutetaan verensokerimittausten perusteella.

Iäkkäät

Koska munuaisten vajaatoiminnan vaara on iäkkäillä suurempi kuin nuoremmilla potilailla, pitää metformiinin annosta iäkkäitä hoidettaessa muuttaa munuaisten toiminnan mukaan. Seerumin kreatiniiniarvojen seuranta on erityisen tärkeää.

Pediatriset potilaat

Metformiinia ei suositella annettavaksi lapsille.

Depottabletit on nieltävä kokonaisina. Depottableteille on ominaista haju, joka johtuu käytetyistä apuaineista. Depottablettien liukenematon runko poistuu ulosteen mukana.

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi, akuutti alkoholimyrkytys
- Aliravitseminen
- Tilat, jotka voivat aiheuttaa kudoshypoksiaa (esim. sydämen tai keuhkojen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, shokki)
- Akuutit tilat, jotka voivat vaikuttaa munuaisten toimintaan (esim. dehydraatio, vaikea infektio, sokki)
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Yliherkkyys metformiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on 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 tauotettava, 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 kehittyä 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-pyruvaattisuhde.

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 tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Ikääntyneillä henkilöillä munuaisten toiminnan heikkeneminen on yleistä ja oireetonta, joten varovaisuutta pitää noudattaa tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa huonontua (esim. aloitettaessa verenpaine-lääkitys, nesteenpoistolääkitys tai NSAID-lääkitys).

Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava 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.

Muut varotoimet

- Potilaiden pitäisi jatkaa ruokavaliota, jossa hiilihydraatteja syödään säännöllisesti päivän aikana. Ylipainoisten potilaiden pitäisi jatkaa ruokavaliionsa energiarajoitusta.
- Diabeteksen seurannan tavalliset laboratoriotestit pitäisi suorittaa säännöllisesti. Metformiini yksin käytettynä ei aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta pitää noudattaa käytettäessä metformiinia yhdessä insuliinin tai muiden diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.
- Depottablettien liukenematon runko poistuu ulosteen mukana. Potilaille on hyvä kertoa, että se on normaalia.

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.

Metformiini voi lisätä varfariinin eliminaatiota, millä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Metformiini voi heikentää B₁₂-vitamiinin ja foolihapon imeytymistä.

Simetidiinin samanaikainen käyttö huonontaa metformiinin tubulaarista eritystä, minkä vuoksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Käytettäessä verensokeripitoisuutta luontaisesti suurentavia lääkkeitä, kuten glukokortikoideja (systemisesti tai paikallisesti käytettävät) ja sympatomimeettejä, verensokeripitoisuutta voi olla tarpeen seurata tavallista useammin, erityisesti hoidon alussa. Tarvittaessa metformiiniannosta voi muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Diabeteksen (gestationaalinen tai krooninen) huonoon hoitotasapainoon raskauden aikana liittyy suurentunut synnyntäisten epämuodostumien ja perinataalikuolleisuuden riski.

Raskaudenaikaista metformiinin käyttöä koskevan rajallisen tiedon perusteella metformiini ei näytä suurentavan synnyntäisten epämuodostumien riskiä. Eläinkokeiden perusteella metformiini ei vaikuta haitallisesti raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Metformiinin käyttöä ei suositella raskauden suunnittelun eikä raskauden aikana, vaan synnyntäisten epämuodostumien riskin vähentämiseksi suositellaan veren sokeripitoisuuden pitämistä mahdollisimman normaalina insuliinin avulla.

Metformiini kulkeutuu istukan läpi useilla nisäkäslajeilla ja se erittyy äidinmaitoon. Imetettävillä lapsilla ei ole todettu haittavaikutuksia. Tiedon vähäisyydestä johtuen metformiinia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Harkittaessa metformiinin käytön lopettamista imetyksen ajaksi pitää ottaa huomioon imetyksestä lapselle aiheutuva hyöty ja mahdollisten haittavaikutusten riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metformiini yksin käytettynä ei aiheuta hypoglykemiaa eikä siksi vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita pitää kuitenkin varoittaa hypoglykemian mahdollisuudesta, kun metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureoiden, insuliinin tai meglitinidien) kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihoidon yhteydessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset: > 1/10; yleiset: > 1/100, < 1/10; melko harvinaiset: > 1/1000, < 1/100; harvinaiset: > 1/10 000, < 1/1000; hyvin harvinaiset: < 1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Heikentynyt B ₁₂ -vitamiinin imeytyminen ja pienentynyt pitoisuus seerumissa pitkäaikaisen metformiinihoidon yhteydessä. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiam, pitää metformiinihoidon vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettyä. Maitohappoasidoosi (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).
Hermosto	Yleinen	Makuhäiriöt
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	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 päiväannoksena aterioiden yhteydessä

		tai niiden jälkeen. Annoksen asteittainen suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen (yksittäiset raportit)	Yksittäiset raportit: Epänormaalit maksa-arvot tai maksatulehdus, joka paranee metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten punotus, kutina ja urtikaria

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia vuoden ajan metformiinihoitoa saaneilla 10–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Seurattu potilasmäärä oli rajallinen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Metformiinin yliannostukseen liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, ja se pitää hoitaa sairaalassa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa laktaattia ja metformiinia elimistöstä. Hypoglykemiaa ei sen sijaan ole todettu tilanteissa, joissa annos on ollut jopa 85 grammaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Biguanidit, metformiini, **ATC-koodi:** A10BA02

Metformiini pienentää veren sokeripitoisuutta usean eri mekanismin avulla. Metformiinin pääasiallinen vaikutusmekanismi on insuliiniherkkyyden lisääminen maksassa ja lihaksessa. Sen lisäksi metformiinin arvellaan pienentävän veren sokeripitoisuutta epäsuorasti. Metformiini sekä pienentää vapaiden rasvahappojen pitoisuutta plasmassa että vähentää rasvahappojen hapettumista, mikä saattaa lisätä glukoosin aineenvaihduntaa. Kliinisesti merkittävämpää kuitenkin on, että metformiini estää painonnousua ja eräillä potilailla paino saattaa jopa laskea. Se vähentää glukoosin tuotantoa maksassa estämällä glukoneogeneesiä. Lisäksi on mahdollista, että metformiini vähentää maksan glukoosin tuotantoa estämällä glykogenolyysiä. Toisin kuin sulfonyyliureajohdokset, metformiini ei lisää insuliinin eritystä, mikä pienentää hypoglykemiariskiä. Metformiinihoidon aikana plasman insuliinipitoisuus itse asiassa usein pienenee merkinä perifeerisen kudoksen insuliiniherkkyyden lisääntymisestä. Metformiinin vaikutus seerumin glukoosipitoisuuteen riippuu lähtötasosta – mitä suurempi seerumin glukoosipitoisuus, sitä voimakkaampi pieneminen.

Metformiinilla on todettu olevan myös edullinen vaikutus seerumin lipideihin. Se pienentää seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia. Metformiini voi myös lisätä fibrinolyttistä aktiivisuutta veressä.

5.2 Farmakokineetiikka

Metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Annosta suurennettaessa hyötyosuus pienenee. Ruoka heikentää hiukan metformiinin imeytymistä, mutta sen kliininen merkitys on vähäinen. Imeytymisen on arvioitu olevan täydellistä kuuden tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Hitaasti vapautuvan metformiinin (tutkimuksessa käytetty annos oli Diformin retard, 2 x 500 mg) huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3,5 tunnissa. Metformiini ei sitoudu plasman proteiineihin. Metformiini ei metaboloitu, vaan erittyy muuttumattomana virtsaan. Käytettäessä Diformin retard -tabletteja metformiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia. Noin 10 % imeytyneestä metformiinista sitoutuu kudoksiin, joissa terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 9–12 tuntia. Renaalinen puhdistuma on noin kolme kertaa suurempi kuin glomerulaarinen suodattuminen, mikä viittaa siihen, että tubulaarinen eritysvastaa suurimmalta osin metformiinin eliminaatiosta. Kun Diformin retard -tabletteja annettiin terveille koehenkilöille, metformiinia erittyi virtsaan 24 tunnin aikana 45 ± 5 % annetusta määrästä.

Metformiinin erittyminen hidastuu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja korreloi hyvin kreatiniinin puhdistuman kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia on tehty rotilla (lääkkeen annos 104 viikkoa) ja hiirillä (kesto 91 viikkoa), joille annettiin metformiinia 900 mg/kg/vrk (rotille) ja 1500 mg/kg/vrk (hiirille). Nämä annokset ovat noin kolminkertaiset ihmiselle suositeltuihin suurimpiin annoksiin verrattuina, kun ne suhteutetaan kehon pinta-alaan. Mitään merkkejä karsinogeenisuudesta ei havaittu uros- eikä naarashiirillä. Myöskään urosrotilla ei havaittu karsinogeenisuuteen viittaavia merkkejä. Kun naarasrotille annettiin metformiinia 900 mg/kg/vrk, havaittiin lisääntyntä hyvänlaatuisten kohdun strooman polyyppien esiintymistä.

Annoksella 1000 mg/kg/vrk ei ollut vaikutusta uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Ammoniummetakrylaattikopolymeeri, talkki, magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, talkki, sakkariini, makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

500 mg: 5 vuotta

750 mg ja 1 g: 3 vuotta

6.4 Säilytys

500 mg: Säilytä alle 25 °C.

750 mg ja 1 g: Ei erityisiä säilytysohjeita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

500 mg: 30 ja 100 tablettia PVC/alumiini-läpipainopakkauksessa ja 100 tablettia PE-tablettipurkissa, jossa on PE-kierrekorkki

750 mg ja 1 g: 100 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa ja 100 tablettia PE-tablettipurkissa, jossa on PE- kierrekorkki

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 6875

750 mg: 15864

1 g: 15866

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.8.1974

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2006 (500 mg) ja 10.12.2010 (750 mg ja 1 g)

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.1.2017