

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Metformin Mylan 850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Metformin Mylan 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 500 mg:n tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiinia.
Yksi 850 mg:n tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 663 mg metformiinia.
Yksi 1000 mg:n tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

500 mg:n tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ”A” toisella ja ”60” toisella puolella.

850 mg:n tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ”A” toisella ja ”61” toisella puolella.

1000 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”A” ja toiselle puolelle jakourteen eri puolille ”6” ja ”2”. Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (diabetes mellitus) hoito, varsinkin ylipainoisille potilaille, joilla ei saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Aikuisille Metformin Mylan -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- Vähintään 10-vuotiaille lapsille ja nuorille Metformin Mylan -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa.

Ylipainoisilla aikuisilla tyypin 2 diabetespotilailla on osoitettu diabeteksen komplikaatioiden vähenemistä, kun heitä on hoidettu ensilinjassa metformiinihydrokloridilla ruokavalioidon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1).

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 tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen.

Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen asteittainen suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Suuria metformiinihydrokloridiannoksia (2–3 g vuorokaudessa) saaville potilaille kaksi 500 mg tablettia voidaan korvata yhdellä 1000 mg tabletilla.

Suurin suositeltava metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Jos siirrytään jostakin muusta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä metformiinihydrokloridiin, lopetetaan edellinen hoito ja metformiini aloitetaan edellä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisena aloitusannoksena 500 mg tai 850 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	Enimmäisvuorokausiannos (jaettuna 2-3 annokseen vuorokaudessa)	Lisähuomiot
60-89	3000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45-59	2000 mg	Maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (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 iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiinihydrokloridiannos on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan seuranta on välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa

- Metformin Mylan -tabletteja voidaan käyttää vähintään 10-vuotiaille lapsille ja nuorille.
- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa joko aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen asteittainen suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 2 g vuorokaudessa jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Antotapa

Suun kautta.

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
 - sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - 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 tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpaine- ja 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 tyyppioireita 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-pyruvaattisuhde.

Maitohappoasidoosin riski on huomioitava epäspesifisten oireiden, kuten esimerkiksi lihaskouristusten, suolistohäiriöiden kuten vatsakivun, sekä vaikean astenian yhteydessä. Potilasta on ohjeistettava ilmoittamaan heti lääkärilleen, jos näitä oireita ilmenee, etenkin jos potilas on ennen sietänyt metformiinia hyvin. Metformiinihoito on keskeytettävä ainakin tilapäisesti, kunnes tilanne on selvitetty. Tämän jälkeen metformiinihoidon uudelleen aloittamisesta on keskusteltava ottaen huomioon hoidon yksilöllinen hyöty-haittasuhde ja munuaisten toiminta.

Lääkäreiden on varoitettava potilaita maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten toiminta

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.

Munuaistoiminnan heikkeneminen on yleistä ja oireetonta iäkkäillä henkilöillä. Erityisen valppaana on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. kuivumisen yhteydessä tai kohonneen verenpaineen hoitoa tai virtsan eritystä lisäävää lääkitystä aloitettaessa, tai kun aloitetaan lääkitys steroideihin kuulumattomalla tulehduskipulääkkeellä (NSAID).

Näissä tapauksissa suositellaan myös munuaistoiminnan tarkistamista ennen metformiinihoidon aloittamista.

Sydämen toiminta

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

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

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).

Leikkaukset

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

Muuta huomioitavaa

Potilaan on jatkettava säännöllistä hiilihydraattipitoisen ruokavalion nauttimista päivittäin.

Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukkakalorista ruokavaliota.

Diabetesta on seurattava säännöllisillä laboratoriotutkimuksilla.

Metformiinihydrokloridi ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliurean tai meglitinidin) kanssa.

Pediatriiset potilaat

Ennen metformiinihydrokloridihoidon aloittamista on varmistettava, että kyseessä on tyyppi 2 diabetes (diabetes mellitus).

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinihydrokloridin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kasvuun tai murrosikään. Tuloksia pitkäaikaisen hoidon vaikutuksista kasvuun ja murrosikään ei ole saatavilla. Tämän vuoksi suositellaan, että metformiinihydrokloridin vaikutuksia seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja erityisesti esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

10–12-vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10–12-vuotiasta lasta. Vaikka metformiinihydrokloridin teho ja turvallisuus eivät eronneet näillä lapsilla verrattaessa vanhempiin lapsiin ja nuoriin, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien aineiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski ja tätä riskiä lisää edelleen

- paasto, aliravitsemus tai
- maksan vajaatoiminta.

Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkkeiden nauttimista on vältettävä.

Jodivarjoaineet

Suoneen annosteltavat jodia sisältävät varjoaineet voivat aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja johtaa metformiinihydrokloridin kertymiseen ja maitohapposidoosiriskin 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 4.4).

Seuraavia yhdistelmiä käytettäessä suositellaan varovaisuutta

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohapposidoosin 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.

Lääkevalmisteet, joilla on hyperglykeeminen vaikutus (esim. glukokortikoidit [systemiset ja paikalliset] ja sympatomimeetit):

Veren glukoosipitoisuutta on mahdollisesti seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa.

Metformiinin annosta pitää tarvittaessa muuttaa tällaisten lääkehoitojen aikana ja niiden päättyessä.

Orgaaniset kationiset kuljetusaineet (OCT):

Metformiini on substraatti molemmille kuljetusaineille OCT1 ja OCT2.

Metformiinin samanaikainen ottaminen

- OCT1-inhibiittorien (kuten verapamiili) kanssa saattaa vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:tä indusoivien aineiden (kuten rifampisiini) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2-inhibiittorien (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) kanssa saattaa vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- sekä OCT1:tä että OCT2:ta inhiboivien aineiden (kuten kritsotinibi ja olaparibi) kanssa saattaa vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

Varovaisuutta tulisi noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, koska metformiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT-inhibiittorit / OCT:tä indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten kontrolloimattomaan diabetekseen (raskauden aikaiseen tai jatkuvaan) liittyy lisääntynyt synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riski.

Metformiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana on saatavana rajoitetusti tietoja, jotka eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Eläinkokeissa ei ole saatu tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, diabetesta ei suositella hoidettavan metformiinilla. Veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseksi tulee käyttää insuliinia, epänormaaleihin glukoosipitoisuuksiin liittyvän sikiön epämuodostumisvaaran vähentämiseksi.

Imetys

Metformiinihydrokloridi erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla vastasyntyneillä ja vauvoilla ei ole todettu haittavaikutuksia. Koska tietoja on kuitenkin saatavana vain rajoitetusti, imetystä metformiinihydrokloridihoidon aikana ei suositella. Imetyksen keskeyttämistä on harkittava. Päätöstä tehtäessä on otettava huomioon lapsen imetyksestä saama hyöty ja toisaalta riski, että lapsella ilmenee haittavaikutuksia.

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 metformiinihydrokloridihoido ei aiheuta veren glukoosipitoisuuden pienenemistä (hypoglykemiaa), eikä sillä ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinihydrokloridia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. 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 määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Ruokahaluttomuus

Hyvin harvinainen: Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).
Alentunut B12-vitamiinin imeytyminen ja pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihoidossa. Jos potilaalla esiintyy megaloblastista anemiaa, metformiinihoidon vaikutus on otettava huomioon taudin alkuperää selvitettyä.

Hermosto

Yleinen: Dysgeusia.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja ne häviävät yleensä itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan kahteen tai kolmeen vuorokausiannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Annoksen asteittainen suurentaminen voi

lisätä gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: Maksatulehdus, joka on parantunut metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudus

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

Tutkimukset

Hyvin harvinainen: Yksittäisiä raportteja epänormaaleista maksa-arvoista.

Pediatriiset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Hypoglykemiaa ei ole todettu jopa 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Suuri metformiinihydrokloridin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiinihydrokloridi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, biguanidit. ATC-koodi: A10BA02

Vaikutusmekanismi

Metformiinihydrokloridi on biguanidiryhmään kuuluva antidiabeettinen aine, joka alentaa seerumin glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinihydrokloridi voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- (1) alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä
- (2) lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla glukoosin soluunottoa ja käyttöä
- (3) hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiinihydrokloridi kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiinihydrokloridi lisää kaikäntyyppisten tunnettujen glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metformiinihydrokloridilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen suurentunutta verensokeripitoisuutta pienentävästä vaikutuksesta. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa kohtalaisen pitkäkestoisissa ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiinihydrokloridi alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien pitoisuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko painon pysyminen ennallaan tai lievä painonlasku.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa aikuisilla.

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinihydrokloridilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut

- diabetekseen liittyvät absoluuttiset riskit vähenivät merkitsevästi metformiinihydrokloridiryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta) ($p = 0,0023$) sekä verrattuna yhdistettyihin sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta) ($p = 0,0034$).

- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,017$).

- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,011$) sekä verrattuna yhdistettyihin sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapia ryhmiin 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,021$).

- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 11 tapausta/1000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 18 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Metformiinihydrokloridin kliinistä hyötyä ei ole osoitettu, kun sitä on käytetty toisen linjan hoitona yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia on käytetty yhdessä tietyillä 1 tyypin diabetespotilailla, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

Pediatriset potilaat

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa rajoitetulla määrällä 10–16-vuotiaita lapsia ja nuoria saatiin aikaan samanlainen vaste veren glukoosipitoisuuden suhteen kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Plasman suurin pitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa (t_{max}), kun metformiinihydrokloriditabletti on otettu suun kautta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus käytettäessä 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinitablettia on terveillä koehenkilöillä noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20–30 % annoksesta.

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

Suosittelulla metformiinihydrokloridiannoksilla ja annosväleillä vakaan tilan pitoisuus saavutetaan seerumissa 24–48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa seerumin suurin metformiinihydrokloridipitoisuus (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 5 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinihydrokloridin imeytymistä. Suun kautta otetun 850 mg:n tabletin annon jälkeen havaittiin 40 % pienempi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku AUC-arvossa ja seerumin huippupitoisuuden saavuttamisen hidastuminen 35 minuutilla. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Seerumin proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiinihydrokloridi jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuus on pienempi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) on välillä 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiinihydrokloridi erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu mitään metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinihydrokloridin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiinihydrokloridi eliminoituu munuaiskierästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa suurentuneeseen metformiinipitoisuuteen plasmassa.

Erityispopulaatioryhmien ominaisuudet

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Kerta-annostutkimus: 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikan lapsilla on havaittu olevan samanlaista kuin aikuisilla.

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}) pieneni 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

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisyyttä tai lisääntymistoksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

500 mg:n ja 850 mg:n tabletti

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 tai 400 kalvopäällysteistä tablettia.

1000 mg:n tabletti

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB

PL 23033

104 35 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 25314

850 mg: 25315

1000 mg: 25316

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.5.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.08.2017