

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLUCOPHAGE 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, mitat 19 mm x 10,5 mm, korkeus 6,4 mm, joissa on jakoura molemmin puolin. Toisella puolella on kaiverrus ”1000”. Tabletti voidaan puolittaa kahteen yhtä suureen osaan.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

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

- Aikuisille Glucophagea voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- Yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille Glucophagea voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa. On osoitettu, että ylipainoisten aikuisten tyyppin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensisijaisesti metformiinilla 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.

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

Suuria metformiinihydrokloridiannoksia (2–3 g vuorokaudessa) saaville potilaille kaksi Glucophage 500 mg tablettia voidaan korvata yhdellä Glucophage 1000 mg tabletilla. Suurin suositeltava metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

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

*Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:*

Metformiinia 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.

#### Iäkkäät potilaat:

Koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiiniannos on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

#### 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.
30-44	1000 mg	Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
<30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

#### Pediatriset potilaat:

##### *Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa*

- Glucophagea voidaan käyttää yli 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 hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 2 g vuorokaudessa jaettuna 2–3 annokseen.

#### **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys metformiinille 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, vaikea 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 alkoholin käyttö, 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 kehittyvä 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.

### 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).

### 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.

### Leikkaushoito:

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

### Pediatriset potilaat:

Ennen metformiinihoidon aloittamista tulee varmistua, että kyseessä on tyypin 2 diabetes (diabetes mellitus).

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

### **10–12-vuotiaat lapset:**

Lapsille ja nuorille suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10–12-vuotiaasta lasta. Vaikka metformiinin tehossa ja turvallisuudessa ei ollut eroa näiden lasten ja vanhempien lasten ja nuorten välillä, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

#### Muuta huomioitavaa:

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 laboratoriotutkimuksilla.

Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalistien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella:

##### *Alkoholi:*

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen 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 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 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 seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1 inhibiittorit (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1 indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä

- ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2 inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, rimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet jotka inhiboivat sekä OCT1 ja OCT2 (kuten kritsotinibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi noudattaa näitä lääkkeitä ottaessa samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin plasmapitoisuuksia. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT inhibiittorit/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Diabeteksen tai raskausdiabeteksen huono hoitotasapaino raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnyntäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riskiin.

Niukat tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnyntäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Eläinkokeissa ei ole saatu viitteitä haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, ei diabeteksen hoito metformiinilla ole suositeltavaa. Insuliinia tulisi käyttää veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseen sikiön epämuodostumariskin alentamiseksi.

##### Imetys

Metformiini erittyy äidinmaitoon. Imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei imetystä suositella metformiinihoidon aikana. Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset 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**

Yksinään käytettynä metformiinihoito ei pienennä veren glukoosipitoisuutta (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään yhdessä 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  $< 1/10\ 000$

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

##### *Hyvin harvinaiset:*

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).
- Alentunut B12-vitamiinin imeytyminen ja pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihoidossa.  
Jos potilaalla esiintyy megaloblastianemiaa, tulee metformiinihoidon vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettäessä.

#### Hermosto:

##### *Yleinen:*

- Makuhäiriöt.

#### 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 päivääannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen hidas suurentaminen 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 kudos:

##### *Hyvin harvinaiset:*

- 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 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9. Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet. Biguanidit; ATC-koodi: A10BA02

#### Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä arterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysiiä
- lisäämällä insuliinierkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikenlaisien tunnettujen 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 keskipitkissä ja pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

#### Kliininen teho

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

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$  ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta, ( $p = 0,011$ ), ja verrattuna pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 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 valikoiduille tyypin 1 diabetespotilaille, 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. Farmakokineetiikka**

#### 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 terveiden henkilöiden elimistössä noin 50–60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 %. Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Suosittelulla 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 metformiiniannoksilla ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 5 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg tabletin nielemisen jälkeen havaittiin 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, 25 %:n lasku kokonaispitoisuudessa (AUC) ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden löydösten 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 ( $V_d$ ) 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 munuaiskerausten suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen eliminaation terminaalinen 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 metformiiniannokseen.

#### Tunnusluvut erityispotilasryhmissä

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiiniannoksesta kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta. Tämän takia annosta tulee säätää kliinisen tehoan 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**

#### Tabletoidin

Povidoni K 30

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Makrogoli 8000.

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

1 (x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 tai 600 tabletin läpipainopakkaus (PVC-alumiini).

20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 tai 600 tabletin muovipurkki (suuritiheksinen polyetyleni), jossa on lapsiturvallinen kansi (polypropyleeni).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Santé s.a.s.,  
37 rue Saint Romain,

69379 Lyon,  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16414

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.10.2001/1.10.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.3.2017