

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLUCOPHAGE 850 mg jauhe oraaliliuosta varten annospusseissa

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 662,9 mg metformiiniemästä.

Apuaineet: sisältää aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen hajuton jauhe

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 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 tyypin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensisijaisesti metformiinilla ruokavaliohoidon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

*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. 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.

### Läkkäät potilaat:

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

### Pediatriset potilaat:

*Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa*

- Glucophage-oraaliliuosta 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.

### **Käyttövalmiiksi saattaminen:**

Kaada jauhe lasiin ja lisää 150 ml vettä, kunnes seos on kirkasta tai vain hieman opaalinhoitoista. Liuos on käytettävä välittömästi valmistamisen jälkeen. Liuosta voidaan tarvittaessa sekoittaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys metformiinille tai apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min).
- Akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten kuivuminen, vaikea infektio tai sokki.
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

#### Maitohappoasidoosi:

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava (suuri kuolleisuus, ellei hoitoa saada nopeasti) aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön. Raportoidut maitohappoasidoositapaukset ovat ilmenneet metformiinia saaneilla diabetespotilailla, joilla on ollut merkittävä munuaisten vajaatoiminta. Maitohappoasidoosin esiintyvyyttä voidaan vähentää arvioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät, kuten huonosti hoidettu diabetes, ketoosi, pitkäaikainen paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat sairaudet.

#### *Diagnoosi:*

Maitohappoasidoosin riski on huomioitava epäspesifisten oireiden, kuten esimerkiksi lihaskramppien yhteydessä vatsakipuina esiintyvien ruoansulatushäiriöiden sekä vaikean astenian yhteydessä.

Näitä voi seurata asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, alilämpöisyys (hypotermia) ja kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat: veren alentunut pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje sekä laktaatti/pyruvaatti -suhteen suureneminen. Epäiltäessä metabolista asidoosia metformiinin käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. kohta 4.9).

### Munuaistoiminta:

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta, suositellaan kreatiniinipuhdistuman (voidaan arvioida seerumin kreatiniinipitoisuuden perusteella käyttämällä Cockcroft-Gaultin kaavaa) määrittämistä ennen hoidon aloitusta ja säännöllisin välein hoidon aikana:

- ainakin kerran vuodessa potilailta, joilla on normaali munuaistoiminta
- ainakin 2–4 kertaa vuodessa iäkkäiltä potilailta ja potilailta, joiden kreatiniinipuhdistuma on normaalialueen alarajalla.

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

### Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö:

Röntgentutkimuksia varten suoneen annettavat jodia sisältävät varjoaineet voivat aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämä voi aiheuttaa metformiinin kertymistä ja altistaa maitohappoasidoosille. Metformiinin käyttö on keskeytettävä 48 tuntia ennen tällaista tutkimusta tai tutkimuksen alkaessa. Metformiinilääkitystä ei saa jatkaa ennen kuin on kulunut 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

### Leikkaukset:

Metformiinihoito on keskeytettävä kaksi vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta, joka tehdään yleisanestesiassa tai selkäydin- tai epiduraalipuudutuksessa. Hoitoa saa jatkaa aikaisintaan 48 tuntia leikkauksen tai oraalisen ravitsemuksen jatkamisen jälkeen ja ainoastaan, jos munuaisten toiminta on palautunut normaaliksi.

### Pediatriset potilaat:

Ennen metformiinihoidon aloittamista tulee varmistua, että kyseessä on tyyppi 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 laboratoriotutkimuksin.

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

meglitinidien) kanssa.

Glucophage-jauhe oraaliliuosta varten sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Tämä on huomioitava, ennen kuin hoito aloitetaan fenyyliketonuriaa sairastaville potilaille.

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

Seuraavien aineiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

*Alkoholi:*

Akuuttiin alkoholimyrkytykseen liittyy tavallista suurempi maitohappoasidoosin riski, jota lisää edelleen:

paasto tai aliravitsemus, maksan vajaatoiminta.

Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkkeiden nauttimista on vältettävä.

*Jodia sisältävät varjoaineet:*

Suoneen annettavat jodia sisältävät varjoaineet voivat aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja johtaa metformiinin kertymiseen elimistöön ja maitohappoasidoosiriskin suurenemiseen. Metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai tutkimuksen alkaessa. Metformiinilääkitystä ei saa jatkaa ennen kuin on kulunut 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.4).

Seuraavia yhdistelmiä käytettäessä suositellaan varovaisuutta:

*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.

*Diureetit, erityisesti loop-diureetit:*

Diureetit voivat kasvattaa maitohappoasidoosin riskiä koska ne saattavat heikentää munuaistoimintaa.

#### **4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys**

Raskaus

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

Niukat tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten 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 selvittäessä.

#### 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 päiväannokseen 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 kudokset:

*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 lääkitystä saavia 10–16-vuotiaita potilaita, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

#### **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.

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen 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 glykogenolyysiä
- (2) lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja käyttöä
- (3) hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten tunnettujen glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kapasiteettia. 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 pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Kliininen teho:

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

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

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

- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniiryhmässä 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: metformiiniiryhmässä 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 tyyppin 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 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 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 metformiini-pitoisuus ( $C_{max}$ ) 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.

Terveillä, ravintoa saaneilla koehenkilöillä metformiinihydrokloridin jauheena oraaliliuosta varten osoitettiin olevan bioekvivalentti metformiinihydrokloriditablettien kanssa 500 mg:n annoksilla suurimman pitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja kokonaispitoisuuden (AUC) suhteen.

#### 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 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 metformiinipitoisuuteen.

### 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**

Asesulfaamikalium  
Aspartaami (E951)  
Sitruunahappo, vedetön  
Erytritoli  
Maissitärkkelys  
Pullulaani PI-20

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Jauhe paperi/alumiini/polyeteeni-annospusseissa  
20, 30 tai 60 kerta-annospussin pakkaus  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Santé s.a.s.  
37 rue Saint Romain  
69379 Lyon-Cedex 08  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24318

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.1.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.10.2010