

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin STADA 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 780 mg metformiinia metformiinihydrokloridina (1000 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen kalvopäällysteinen pitkänomainen tabletti, jossa jakourteet molemmilla puolilla (helposti jaettavissa oleva muoto).

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diabeteksen (tyypin 2 diabetes mellitus) hoitoon varsinkin ylipainoisille potilaille, joilla ei saavuteta riittävää verensokerin hallintaa pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Aikuisilla Metformin Stada -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmähoitona muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- Yli 10 -vuotiailla lapsilla ja nuorilla Metformin Stada -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä insuliiniin.

Ylipainoisilla, tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla on havaittu diabeteksestä johtuvien komplikaatioiden vähenemistä, kun metformiinia on käytetty ensisijaislääkkeenä ruokavaliohoitoon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Monoterapia ja yhdistelmähoito muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa

Normaali aloitusannos on 500 – 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Annosta muutetaan 10 – 15 päivän kuluttua verensokerimääritysten mukaan. Annoksen asteittainen suurentaminen voi vähentää ruuansulatuskanavahäiriöiden ilmaantumista.

Suosittelun enimmäisannos on 3 g metformiinihydrokloridia vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Siirtyminen toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä metformiinihydrokloridiin: keskeytä edellisen lääkkeen käyttö ja aloita metformiinihoito yllä mainitulla annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia voidaan käyttää samanaikaisesti paremman verensokeritasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisen aloitusannoksen mukaisesti, eli 500 – 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa, ja insuliiniannos säädetään verensokerimääritysten mukaan.

Iäkkäät

Koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiinihydrokloridiannos on muutettava munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on tämän vuoksi 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. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

Lapset ja nuoret

Monoterapia ja yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformin Stada -valmistetta tabletteja voidaan käyttää yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Tavallinen aloitusannos on 500 – 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

10 – 15 päivän kuluttua annosta tulee muuttaa veren glukoosimittauksen perusteella. Annoksen hidas lisääminen saattaa parantaa siedettävyyttä ruoansulatuskanavaoireiden osalta. Metformiinihydrokloridin maksimiannos on 2 grammaa vuorokaudessa 2 – 3 antokertaa jaettuna.

Käyttöohjeet

Helposti jaettavissa olevan muotonsa ansiosta kalvopäällysteiset tabletit voidaan, kuten muutkin tabletit, puolittaa käsin tai vaihtoehtoisesti asettamalla tabletti kovalle, litteälle alustalle pienempi ura alaspäin ja painamalla peukalolla uran molemmin puolin.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettinen prekooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutit tilat, joihin saattaa liittyä munuaisten toiminnan vaihtelua, kuten dehydraatio, vakava infektio, sokki
- akuutit tai krooniset taudit, jotka voivat aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta, hiljattain 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 tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöistöön.

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 tyyppioireita 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.

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.

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 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.

Lapset ja nuoret:

Tyypin 2 diabetes mellitus -diagnoosi pitää vahvistaa ennen metformiinihydrokloridilääkityksen aloittamista.

Metformiinilla ei ole havaittu olevan kasvuun ja puberteettiin liittyviä vaikutuksia vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mutta pitkäaikaista tietoa aiheesta ei ole saatavilla. Tästä johtuen metformiinin vaikutuksia näihin seikkoihin suositellaan tarkkailtavaksi huolellisesti metformiinilla hoidetuilla lapsilla, etenkin esipuberteetti-ikäisillä.

10 - 12 -vuotiaat lapset:

Vain 15 iältään 10 - 12 -vuotiasta lasta osallistui lapsilla ja nuorilla tehtyyn kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Vaikka metformiinihydrokloridin teho ja turvallisuus alle 12 -vuotiailla lapsilla ei poikennut tehosta ja turvallisuudesta vanhemmilla lapsilla, erityistä varovaisuutta suositellaan määrättäessä lääkettä 10 - 12 -vuotiaille lapsille.

Muuta huomioitavaa:

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu tasaisesti koko päivälle. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa vähäenergisien ruokavalion noudattamista.

Tavanomaiset diabeteksen seurantaan tarkoitetut laboratoriokokeet tulee tehdä säännöllisesti.

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

Seuraavien aineiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vajaanavitsemuksen 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:

Lääkevalmisteet, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan

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.

4.6 He delmällisyys, 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.

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

Imetys

Metformiinihydrokloridi 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

Yksin käytettynä metformiinihydrokloridi ei aiheuta verensokerin laskua (hypoglykemiaa), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinihydrokloridia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (sulfonyyliureat, insuliini, 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 saattaa esiintyä metformiinihydrokloridihoidon aikana. Frekvenssit määritellään seuraavasti: hyvin yleiset > 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: maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

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

Hermosto

Yleiset: makuhäiriöt.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja ne yleensä häviävät useimmissa tapauksissa itsestään. Annoksen suurentaminen hitaasti voi myös vähentää ruoansulatuskanavahäiriöiden ilmaantumista.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinaiset: ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina, urtikaria.

Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 havaittu enintään 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt näissä tilanteissa. Suuri metformiinihydrokloridin yliannostus tai samanaikaiset riskitekijät saattavat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain keino laktaatin ja metformiinihydrokloridin poistamiseksi on hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, biguanidit

ATC-koodi: A10BA02

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva veren glukoosipitoisuutta pienentävä lääke. Se pienentää sekä veren glukoosipitoisuuden perustasoa että aterian jälkeisiä arvoja. Se ei aktivoi insuliinin eritystä eikä tämän takia aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinihydrokloridi vaikuttaa ilmeisesti kolmella eri tavalla:

- (1) vähentää maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä
- (2) lisää lihasten insuliiniherkkyyttä ja parantaa siten glukoosin perifeeristä solunottoa ja hyväksikäyttöä
- (3) hidastaa glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiinihydrokloridilla on vaikutus glykogeenisyntaasiin, joka puolestaan kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä.

Metformiinihydrokloridi lisää kaikenlaisien solukalvojen glukoosi-välittäjien (GLUT) kuljetuskykyä.

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

Metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidimetaboliaan. Tämä vaikutus on riippumaton metformiinin glykemia-vaikutuksesta. Keskipituisissa ja pitkäkestoisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu metformiinihydrokloridin terapeuttisten annosten laskevan kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia.

Kliininen teho:

Satunnaistettu prospektiivinen tutkimus (UKPDS) on osoittanut hyvän hoitotasapainon pitkäaikaisen hyödyn tyyppin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä.

Metformiinihydrokloridilla hoidettujen ylipainoisten potilaiden (joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut) tutkimustulokset osoittivat:

- kaikkien diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttisen riskin merkittävää vähenemistä metformiinihydrokloridiryhmässä (29,8 tapahtumaa/1000 potilasvuotta) verrattuna pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään (43,3 tapahtumaa/1000 potilasvuotta), $p=0,0023$, ja sulfonyyliureayhdistelmä- ja insuliinimonoterapiaryhmiin (40,1 tapahtumaa/1000 potilasvuotta), $p=0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävää vähenemistä: metformiinihydrokloridiryhmässä 7,5 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, $p=0,017$
- kaikkien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävää vähenemistä: metformiinihydrokloridiryhmässä 13,5 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 20,6 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ($p=0,011$) ja sulfonyyliureayhdistelmä- ja insuliinimonoterapiaryhmät 18,9 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ($p=0,021$)
- sydäninfarktin absoluuttisen riskin merkittävää vähenemistä: metformiinihydrokloridiryhmässä 11 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ($p=0,01$).

Metformiinihydrokloridin kliinistä hyötyä ei ole osoitettu, kun sitä käytetään toissijaislääkkeenä sulfonyyliureaan yhdistettynä.

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

Pediatriset potilaat

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset rajoitetulla vuoden ajan hoitoa saaneella 10-16-vuotiaiden ryhmällä, osoittavat samanlaista vastetta sokeriaineenvaihduntaan kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Plasman suurin pitoisuus (C_{max}) saavutetaan 2,5 tunnissa (t_{max}), kun metformiinihydrokloriditabletti on nielty. Kalvopäällysteisten 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditablettien absoluuttinen hyötöosuus on

terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen n. 20-30 % annoksesta erittyy imeytymättömänä ulosteisiin.

Suun kautta otetun metformiinihydrokloridin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan arvellaan olevan epälineaarista.

Tavallisilla metformiiniannoksilla ja annostussuosituksilla plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24-48 tunnissa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) olivat alle 5 mikrog/ml, myös enimmäisannoksia käytettäessä.

Ruoka vähentää ja hieman hidastaa metformiinihydrokloridin imeytymistä. 850 mg:n annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, 25 %:n lasku AUC:ssä ja plasman huippupitoisuuden toteamiseen kuluva aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasmaproteiineihin on merkityksetöntä. Metformiinihydrokloridi jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on matalampi kuin plasmassa ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punasolut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) vaihtelee välillä 63 - 276 l.

Biotransformaatio

Metformiinihydrokloridi erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitteja ei ole löydetty ihmisistä.

Eliminaatio

Metformiinihydrokloridin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetun annoksen lopullinen eliminaation puoliintumisaika on n. 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja eliminaation näennäinen puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa metformiinihydrokloridin pitoisuuden kasvuun plasmassa.

Lapset ja nuoret

Kerta-annostutkimus: 500 mg metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen metformiinin farmakokineettinen profiili on havaittu samanlaiseksi lapsipotilailla kuin aikuisilla.

Moniannostutkimus: Tieto rajoittuu yhteen tutkimukseen. 500 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan lapsipotilailla huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja systeeminen altistus (AUC_{0-1}) laskivat noin 33 % ja 40 % verrattuna aikuispotilaisiin, jotka saivat 500 mg kahdesti päivässä toistuvana annosteluna 14 vuorokauden ajan. Tällä on vain vähän kliinistä merkitystä, koska annos määritetään yksilöllisesti perustuen sokeriarvojen mittaukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen haittaan ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
makrogoli 6000

magnesiumstearaatti
povidoni K25
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot: 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 118, 120, 150, 180, 200, 600 kalvopäällysteistä tablettia PVC/alumiini- tai PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20415

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.01.2006
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 22.04.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.1.2017