

LIITE
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLUCOPHAGE 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiinia.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisiän sokeritautiin (tyyppi 2, diabetes mellitus) varsinkin ylipainoisille potilaille, joilla ei saavuteta riittävää verensokerin hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla. GLUCOPHAGE:a voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa. Ylipainoisilla aikuisiän diabetespotilailla on osoitettu sokeritaudin komplikaatioiden vähenemistä, kun heitä on hoidettu ensisijaisesti metformiinilla ruokavalioidon epäonnistuttua (ks. 5.1. Farmakodynamiikka).

4.2. Annostus ja antotapa

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa:

- Tavallinen aloitusannos on yksi tabletti 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen.
Annostus on tarkistettava 10 – 15 päivän kuluttua veren sokeriarvojen pohjalta. Annoksen asteittainen lisääminen voi vähentää gastrointestinaalisia haittavaikutuksia. Suurin suositeltu metformiiniannos on 3 g päivässä.
- Jos siirrytään jostakin muusta suun kautta nautittavasta sokeritautilääkkeestä metformiiniin, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan yllä esitettyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhteishoitona paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinia annetaan tavallisena aloitusannoksena yksi tabletti 2 – 3 kertaa päivässä samalla, kun insuliiniannos säädetään veren glukoosimittausten perusteella.

Vanhukset: koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiiniannos on sovitettava munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (ks. Kappale 4.4).

Lapset: Lääkkeen vaikutusta lapsiin ei ole tutkittu, joten käyttöä lapsilla ei suositella.

4.3. Vasta-aiheet

- diabeettinen ketoasidoosi, diabeettisen kooman uhka
- yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai jollekin lääkkeen ainesosalle
- munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiinitasot > 135 µmol/L miehillä ja > 110 µmol/l naisilla).
- akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten:
 - kuivuminen

- vakava infektio
- shokki
- suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
- akuutti tai krooninen tauti, joka voi aiheuttaa hypoksian, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti,
 - shokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- imetys

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen mutta vakava (korkea kuolleisuus, ellei hoitoa saada nopeasti) aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön. Maitohappoasidoositapaukset ovat ilmenneet diabetespotilaille, joilla on ollut merkittävä munuaistoiminnan vaje. Maitohappoasidoosin kehittymistä voidaan estää huomioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät kuten huonosti hoidettu sokeritauti, ketoosi, pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin nauttiminen, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat potilaan sairaudet.

Diagnoosi:

Maitohappoasidoosille on ominaista asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja alilämpöisyys (hypothermia) sekä näitä seuraava tajuttomuus. Diagnostiset laboratoriotulokset: veren alentunut pH, seerumin laktaattitasot yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje sekä laktaatti/pyruvaatti suhteen nousu. Epäiltäessä metabolista asidoosia metformiinin käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. Yliannostus kohta 4.9).

Munuaistoiminta:

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta, seerumin kreatiniinitasot on mitattava ennen hoidon aloitusta ja säännöllisin välein sen jälkeen:

- * ainakin kerran vuodessa potilaalla, jolla on normaali munuaistoiminta,
- * ainakin kahdesta neljään kertaa vuodessa iäkkäillä potilailla ja niillä potilailla, joiden seerumin kreatiinitasot ovat normaalialueen ylärajalla.

Munuaistoiminnan aleneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen valppaana on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. kohonneen verenpaineen hoitoa aloitettaessa tai virtsan eritystä lisäävässä hoidossa, tai kun aloitetaan NSAID-lääkitys.

Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja siksi metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiini-lääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi.

Leikkaukset

Metformiinihoito on keskeytettävä kaksi vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta, johon kuuluu yleisanestesia. Metformiini-lääkitystä ei tulisi jatkaa aiemmin kuin kaksi vuorokautta sen jälkeen.

Muuta huomioitavaa:

- Potilaan on jatkettava säännöllistä hiilihydraattipitoisen ruokavalion nauttimista päivittäin. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukkalorista ruokavaliotaan.
- Sokeritautia on valvottava säännöllisillä laboratoriotutkimuksilla.
- Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä ei suositella

Alkoholi

Maitohappoasidoosin riski kasvaa akuutissa alkoholimyrkytyksessä, ja riskiä lisää edelleen:

- paasto tai aliravitsemus
- maksan vajaatoiminta

Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkkeiden nauttimista on vältettävä.

Jodipitoiset varjoaineet

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja siksi metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinilääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tarkistettu ja havaittu normaaliksi.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Kyseisten hoitojen alkuvaiheissa potilasta on neuvottava ja verensokerin valvontaa on tehostettava. Sokeritautilääkkeen annostus kyseisten hoitojen aikana ja niiden päättyessä on syytä tarkistaa.

ACE-estäjät voivat alentaa verensokerin tasoa. Sovita tarvittaessa sokeritautilääkkeen annostus huomioiden toiset lääkkeet hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

4.6. Raskaus ja imetys

Riittävää epidemiologista tietoa ei ole käytettävissä. Eläinkokeiden tulokset eivät osoita haitallisia vaikutuksia raskaudelle, alkion tai sikiön kehitykselle, synnytykselle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle (ks. lisäksi Prekliiniset tiedot turvallisuudesta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, sokeritaudin hoidossa on syytä käyttää insuliinia. Epänormaaliin glukoositasoon liittyy sikiön epämuodostumisvaara.

Metformiini erittyy imettävien rottien maitoon. Vastaavia tietoja ei ole käytettävissä ihmisistä. Imetyksen aikana on harkittava, keskeytetäänkö imetys tai metformiinihoito.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yksin käytettynä GLUCOPHAGE ei aiheuta verensokerin alenemista (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (sulfonyyliureat, insuliini, repaglinidi).

4.8. Haittavaikutukset

- Ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus (>10 %) ovat tavallisia. Ne esiintyvät useimmin hoidon alkuvaiheessa ja yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan metformiinin nauttimista kahtena tai kolmena päivänäannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Ruoansulatuskanavanoireiden välttämiseksi suositellaan myös annostuksen lisäämistä asteittain.
- Metallin maku (3 %) on yleinen haittavaikutus.
- Lievää punotusta on ilmoitettu eräillä yliherkillä henkilöillä. Tällaisia tapauksia voidaan pitää hyvin harvinaisina (<0.01 %)

- Alentunut B12-vitamiinin imeytymiskyky ja sen alentunut pitoisuus seerumissa on havaittu pitkäaikaisesti metformiinilla hoidetuilla potilailla (<0.01 %). Tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä
- Maitohappoasidoosi (0.03 tapausta/1000 potilasvuotta) on hyvin harvinainen haittavaikutus (ks.kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

4.9. Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole todettu 85 g:n metformiiniannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Runsas yliannos tai muut metformiinihoitoon vaikuttavat tekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

ORAALISET DIABETESLÄÄKKEET

(A10BA02: Ruoansulatuskanava ja aineenvaihdunta)

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antidiabeettinen aine, joka alentaa seerumin glukoositasoa. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä tällä tavoin aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

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

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien määrää seerumissa.

Kliininen tehokkuus:

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä aikuistyyppin diabeteksessa.

Tulokset osoittivat kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut)

- metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/ 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/ 1000 potilasvuotta), $p=0.0023$. Sulfonyyliurean- ja insuliininkäyttöryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/ 1000 potilas-vuotta), $p=0.0034$.
- Diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 7,5 tapausta/ 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/ 1000 potilasvuotta, $p=0,017$.
- Yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 13,5 tapausta/ 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p=0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurean- ja insuliininkäyttöryhmiin 18,9 tapausta/ 1000 potilasvuotta ($p=0,021$);
- Sydäninfarktitaapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p=0,01$).

Metformin hyödyllisyyttä ei ole osoitettu kliinisesti, kun sitä on käytetty toissijaisena hoitomenetelmänä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

T_{max} saavutetaan 2,5 tunnissa metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinitabletista on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli n.20–30 % (ulosteissa).

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

Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1–2 vuorokaudessa ja serumipitoisuudet ovat yleensä alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa seerumin korkein metformiini-pitoisuus (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 µg/ml. Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi seerumin huippupitoisuus, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 minuuttia hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen:

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen V_d asettuu välille 63-276 L.

Aineenvaihdunta:

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu mitään aineenvaihduntatuotteita.

Eliminoituminen:

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

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletitydin: povidoni K 30, magnesiumstearaatti
Kalvopäällyste: hypromelloosi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei toistaiseksi tunneta.

6.3. Kesto-aika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Ei erityistä.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

6.6. Käyttöohjeet, käsittely ja hävittäminen

Ei erikoisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 662,9 mg metformiinia.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisiän sokeritautiin (tyyppi 2, diabetes mellitus) varsinkin ylipainoisille potilaille, joilla ei saavuteta riittävää verensokerin hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON:a voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

Ylipainoisilla aikuisiän diabetespotilailla on osoitettu sokeritaudin komplikaatioiden vähenemistä, kun heitä on hoidettu ensisijaisesti metformiinilla ruokavalioidon epäonnistuttua (ks.

5.1. Farmakodynamiikka).

4.2. Annostus ja antotapa

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa:

- Tavallinen aloitusannos on yksi tabletti 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen.

Annostus on tarkistettava 10 – 15 päivän kuluttua veren sokeriarvojen pohjalta. Annoksen asteittainen lisääminen voi vähentää gastrointestinaalisia haittavaikutuksia. Suurin suositeltu metformiiniannos on 3 g päivässä.

- Jos siirrytään jostakin muusta suun kautta nautittavasta sokeritautilääkkeestä metformiiniin, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhteishoitona paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinia annetaan tavallisena aloitusannoksena yksi tabletti 2 – 3 kertaa päivässä samalla, kun insuliiniannos säädetään veren glukoosimittausten perusteella.

Vanhukset: koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiiniannos on sovittava munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (kts. Kappale 4.4).

Lapset: Lääkkeen vaikutusta lapsiin ei ole tutkittu, joten käyttöä lapsilla ei suositella.

4.3. Vasta-aiheet

- diabeettinen ketoasidoosi, diabeettisen kooman uhka
- yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai jollekin lääkkeen ainesosalle
- munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiinitasot > 135 µmol/L miehillä ja > 110 µmol/l naisilla).
- akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten:

- kuivuminen
- vakava infektio
- shokki
- suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
- akuutti tai krooninen tauti, joka voi aiheuttaa hypoksian, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti,
 - shokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- imetys

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen mutta vakava (korkea kuolleisuus, ellei hoitoa saada nopeasti) aineenvaihdunnallinen häiriö, joka voi aiheutua metformiinin kertymisestä elimistöön.

Maitohappoasidoositapaukset ovat ilmenneet diabetespotilailla, joilla on ollut merkittävä munuaistoiminnan vaje. Maitohappoasidoosin kehittymistä voidaan estää huomioimalla kaikki tilanteeseen liittyvät riskitekijät kuten huonosti hoidettu sokeritauti, ketoosi, pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin nauttiminen, maksan vajaatoiminta ja kaikki hypoksiaa aiheuttavat potilaan sairaudet.

Diagnoosi:

Maitohappoasidoosille on ominaista asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja alilämpöisyys (hypothermia) sekä näitä seuraava tajuttomuus. Diagnostiset laboratoriotulokset: veren alentunut pH, seerumin laktaattitasot yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje sekä laktaatti/pyruvaatti suhteen nousu. Epäiltäessä metabolista asidoosia metformiinin käyttö on keskeytettävä ja potilas on toimitettava heti sairaalaan (ks. Yliannostus kohta 4.9).

Munuaistoiminta:

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta, seerumin kreatiniinitasot on mitattava ennen hoidon aloitusta ja säännöllisin välein sen jälkeen:

- * ainakin kerran vuodessa potilaalla, jolla on normaali munuaistoiminta,
- * ainakin kahdesta neljään kertaa vuodessa iäkkäillä potilailla ja niillä potilailla, joiden seerumin kreatiinitasot ovat normaalialueen ylärajalla.

Munuaistoiminnan aleneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen valppaana on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. kohonneen verenpaineen hoitoa aloitettaessa tai virtsan eritystä lisäävässä hoidossa, tai kun aloitetaan NSAID-lääkitys.

Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja siksi metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinilääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi.

Leikkaukset

Metformiinihoito on keskeytettävä kaksi vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta, johon kuuluu yleisanestesia. Metformiinilääkitystä ei tulisi jatkaa aiemmin kuin kaksi vuorokautta sen jälkeen.

Muuta huomioitavaa:

- Potilaan on jatkettava säännöllistä hiilihydraattipitoisen ruokavalion nauttimista päivittäin. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukkalorista ruokavaliotaan.
- Sokeritautia on valvottava säännöllisillä laboratoriotutkimuksilla.
- Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä ei suositella

Alkoholi

Maitohappoasidoosin riski kasvaa akuutissa alkoholimyrkytyksessä, ja riskiä lisää edelleen:

- paasto tai aliravitsemus
- maksan vajaatoiminta

Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkkeiden nauttimista on vältettävä.

Jodipitoiset varjoaineet

Röntgentutkimuksia varten suonen sisään annettava jodia sisältävä varjoaine voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja siksi metformiinin käyttö on keskeytettävä ennen tällaista tutkimusta tai ainakin tutkimuksen ajaksi. Metformiinilääkitystä ei saa jatkaa aiemmin kuin 48 tuntia tutkimuksesta ja silloinkin vasta, kun munuaisten toiminta on tarkistettu ja havaittu normaaliksi.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Kyseisten hoitojen alkuvaiheissa potilasta on neuvottava ja verensokerin valvontaa on tehostettava. Sokeritautilääkkeen annostus kyseisten hoitojen aikana ja niiden päättyessä on syytä tarkistaa.

ACE-estäjät voivat alentaa verensokerin tasoa. Sovita tarvittaessa sokeritautilääkkeen annostus huomioiden toiset lääkkeet hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

4.6. Raskaus ja imetys

Riittävää epidemiologista tietoa ei ole käytettävissä. Eläinkokeiden tulokset eivät osoita haitallisia vaikutuksia raskaudelle, alkion tai sikiön kehitykselle, synnytykselle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle (ks. lisäksi Prekliiniset tiedot turvallisuudesta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, sokeritaudin hoidossa on syytä käyttää insuliinia. Epänormaaliin glukoositasoon liittyy sikiön epämuodostumisvaara.

Metformiini erittyy imettävien rottien maitoon. Vastaavia tietoja ei ole käytettävissä ihmisistä. Imetyksen aikana on harkittava, keskeytetäänkö imetys tai metformiinihoito.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yksin käytettynä GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON ei aiheuta verensokerin alenemista (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (sulfonyyliureat, insuliini, repaglinidi).

4.8. Haittavaikutukset

- Ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus (> 10 %) ovat tavallisia. Ne esiintyvät useimmin hoidon alkuvaiheessa ja yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan metformiinin nauttimista kahtena tai kolmena päivääannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Ruoansulatuskanavanoireiden välttämiseksi suositellaan myös annostuksen lisäämistä asteittain.
- Metallin maku (3 %) on yleinen haittavaikutus.
- Lievää punotusta on ilmoitettu eräillä yliherkillä henkilöillä. Tällaisia tapauksia voidaan pitää hyvin harvinaisina (<0.01 %)

- Alentunut B12-vitamiinin imeytymiskyky ja sen alentunut pitoisuus seerumissa on havaittu pitkäaikaisesti metformiinilla hoidetuilla potilailla (<0.01 %). Tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä
- Maitohappoasidoosi (0.03 tapausta/1000 potilasvuotta) on hyvin harvinainen haittavaikutus (ks.kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

4.9. Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole todettu 85 g:n metformiiniannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Runsas yliannos tai muut metformiinihoitoon vaikuttavat tekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

ORAALISET DIABETESLÄÄKKEET

(A10BA02: Ruoansulatuskanava ja aineenvaihdunta)

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antidiabeettinen aine, joka alentaa seerumin glukoositasoa. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä tällä tavoin aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

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

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien määrää seerumissa.

Kliininen tehokkuus:

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä aikuistyyppin diabeteksessa.

Tulokset osoittivat kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut)

- metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/ 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/ 1000 potilasvuotta), $p=0.0023$. Sulfonyyliurean- ja insuliininkäyttöryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/ 1000 potilas-vuotta), $p=0.0034$.
- Diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/ 1000 potilasvuotta, $p=0,017$.
- Yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniiryhmä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p=0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurean- ja insuliininkäyttöryhmiin 18,9 tapausta/1000 potilas-vuotta ($p=0,021$);
- Sydäninfarktitapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/ 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p=0,01$).

Metformin hyödyllisyyttä ei ole osoitettu kliinisesti, kun sitä on käytetty toissijaisena hoitomenetelmänä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

T_{max} saavutetaan 2,5 tunnissa metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinitabletista on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli n.20–30 % (ulosteissa).

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

Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1 – 2 vuorokaudessa ja serumipitoisuudet ovat yleensä alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa seerumin korkein metformiiniipitoisuus (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 µg/ml. Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi seerumin huippupitoisuus, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 minuuttia hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen:

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen V_d asettuu välille 63-276 L.

Aineenvaihdunta:

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu mitään aineenvaihduntatuotteita.

Eliminoituminen:

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

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletitydin: povidoni K 30, magnesiumstearaatti
Kalvopäällyste: hypromelloosi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei toistaiseksi tunneta.

6.3. Kesto aika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Ei erityistä.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

6.6. Käyttöohjeet, käsittely ja hävittäminen

Ei erikoisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ