

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Accord 500 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDENMÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, päällystämätön tabletti, kooltaan noin 19,2 mm x 9,3 mm, jonka toisella puolella on merkintä ”FN1” ja toisella puolella ei ole merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen ylipainoisilla aikuispotilailla, joilla on IGT\* ja/tai IFG\* ja/tai suurentunut HbA1c-pitoisuus ja
  - joilla on suuri riski sairastua tyypin 2 diabetekseen (ks. kohta 5.1) ja
  - joiden tila edelleen etenee kohti tyypin 2 diabetesta 3-6 kuukauden aikana tehdyistä tehostetuista elämäntapamuutoksista huolimatta.

Metformin Accord -hoidon on perustuttava riskipisteisiin, joissa otetaan huomioon asianmukaiset glukoosipitoisuuden hallinnan mittarit ja todisteet suurentuneesta sydän- ja verisuonitautiriskistä (ks. kohta 5.1).

Elämäntapamuutoksia on jatkettava, kun metformiinihoito aloitetaan, ellei potilas ole kykenemätön tekemään niin lääketieteellisistä syistä.

\*IGT: heikentynyt glukoosinsieto; IGF: verengluukoosin suurentunut paastoarvo

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

Metformin Accord -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen

- Metformiinia on harkittava vain, jos 3-6 kuukauden aikana tehdyt tehostetut elämäntapamuutokset eivät ole johtaneet riittävään veren glukoosipitoisuuden hallintaa.
- Hoito aloitetaan yhdellä Metformin Accord -tabletilla, joka otetaan kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä.
- Annos on suositeltavaa tarkistaa 10-15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella (oraalinen glukoosirasituskoel ja/tai paastoplasman glukoosi ja/tai HbA1c-pitoisuus normaalialueella). Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu annos on 4 tablettia (2000 mg) kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä.
- Verengluukoosin tilaa (oraalinen glukoosirasituskoel ja/tai paastoplasman glukoosi ja/tai HbA1c-pitoisuus) sekä riskitekijöitä on suositeltavaa seurata säännöllisesti (3-6 kuukauden välein), jotta voidaan arvioida, tarvitseeko hoitoa jatkaa tai muuttaa vai tarvitseeko se lopettaa.
- Hoito on myös arvioitava uudelleen, jos potilas parantaa ruokavaliota ja/tai liikunnan määrää tai jos terveydentilan muutokset mahdollistavat tehokkaamman elintapaintervention.

*Tyypin 2 diabeteksen hoito yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa*

- Tavallinen aloitusannos on yksi tabletti Metformin Accord 500 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa.
- Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu annos on 4 tablettia Metformin Accord 500 mg -valmistetta vuorokaudessa.
- Annosta saa suurentaa 500 mg:n lisäyksin 10–15 päivän välein enimmäisannoksen ollessa 2000 mg kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada hallintaan Metformin Accord -valmistella 2000 mg kerran vuorokaudessa, on harkittava Metformin Accord -valmistetta 1000 mg kahdesti vuorokaudessa, kumpikin annos otetaan aterian yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada edelleenkään hallintaan, potilaat voivat vaihtaa tavallisiin metformiinitabletteihin (enimmäisannos 3000 mg vuorokaudessa).
- Jos potilas jo käyttää metformiinitabletteja, Metformin Accord -depottablettien aloitusannoksen on vastattava välittömästi vapautuvien metformiinitablettien vuorokausiannosta. Jos potilaan metformiiniannos on yli 2000 mg vuorokaudessa, vaihtamista Metformin Accord -depottabletteihin ei suositella.
- Jos metformiiniin siirrytään jostakin muusta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan Metformin Accord -depottabletit yllä esitetyllä annoksella.

*Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:*

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformin Accord -depottablettien tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa samalla, kun insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

*Iäkkäät:*

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

Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentämisen tai viivästyttämisen hyötyjä 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1), eikä metformiinin aloittamista siksi suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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	Muuta huomioon otettavaa
60–89	2000 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:*

Tietojen puuttuessa Metformin Accord -deppotabletteja ei saa käyttää lasten hoidossa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen prekooma.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).
- Akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten
  - elimistön kuivuminen
  - vaikea infektio
  - sokki.
- Sairaus joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten
  - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
  - hengityselinten vajaatoiminta
  - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
  - sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Maitohappoasidoosi:**

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on taudettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuollon

ammattilaiseen.

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 tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-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 tauotettava, 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 epästabili sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### **Iäkkäät:**

Koska tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentämisen tai viivästyttämisen tehosta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, metformiinin aloittamista näille potilaille ei siksi suositella.

### **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 perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

### **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 oraalisten diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

Tabletin kuoria voi näkyä ulosteessa. Potilaille on kerrottava, että tämä on normaalia.

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

##### Samanaikaista käyttöä ei suositella

###### *Alkoholi*

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

###### *Jodivaroaineet*

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.

##### Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin 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:n inhibiittorit (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:n induktorit (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2:n inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, rimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- Sekä OCT1:n ja OCT2:n inhibiittorit (kuten kritsotinibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaation 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:n inhibiittorit/induktorit voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

#### **4.6 Hedelmällisyys, 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 synnyneiden 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 heikentyneen glukoosipitoisuuden hallinnan tai diabeteksen hoito metformiinilla ole suositeltavaa. Diabeteksen hoidossa on suositeltavaa käyttää insuliinia veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseen sikiön epämuodostumariskin alentamiseksi.

#### Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei rintaruokintaa suositella metformiinihoidon aikana. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat 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 muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini, meglitinidit).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa ja kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka käyttivät Metformin Accord -depottabletteja, olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin välittömästi vapautuvaa metformiinihydrokloridivalmistetta saaneilla.

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Metformin Accord -depottablettien käytön yhteydessä.

Esiintymistiheydet määritellään 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 esiintyvyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

##### *Hyvin harvinainen:*

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

#### Hermosto

*Yleinen:*

- Makuhäiriö.

#### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleinen:*

- Ruoansulatuskanavanhäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä häirtävaikutukset esiintyvät useimmiten hoidon alussa ja paranevat useimmissa tapauksissa itsestään. Ruoansulatuskanavanoireiden välttämiseksi suositellaan myös annostuksen lisäämistä asteittain.

#### Maksa ja sappi

*Hyvin harvinainen:*

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

#### Iho ja ihonalainen kudus

*Hyvin harvinainen:*

- Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina, urtikaria.

#### Epäillyistä häirtävaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtä-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Hypoglykemiaa ei ole todettu 85 g:n metformiiniannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Suuri metformiinin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Runsas yliannos tai muut metformiinihoitoon vaikuttavat tekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen häirtätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet (A10BA02: Ruoansulatuskanava ja aineenvaihdunta)

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.

#### Vaikutusmekanismi

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysii

- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä
  - hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.
- Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT) kapasiteettia.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tärkein metformiinin käyttöön liittyvä ei-glykeeminen vaikutus on joko painon pysyminen ennallaan tai lievä painon lasku.

Metformiinilla on suotuisa 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. Samanlaista vaikutusta ei ole osoitettu depotmuotoisella valmisteella, mahdollisesti ilta-annon takia, joten triglyseridipitoisuuden suurenemista voi ilmetä.

#### Kliininen teho:

##### Tyypin 2 diabeteksen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen

Diabetes Prevention Program (DPP) oli kliininen satunnaistettu, kontrolloitu aikuisilla tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tehostetun elintapaintervention tai metformiinin tehoa tyypin 2 diabeteksen kehittymisen ehkäisyssä tai viivästyttämisessä. Sisäänottokriteerit olivat ikä  $\geq 25$  vuotta, BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> aasialaisamerikkalaisille) sekä heikentynyt glukoosinsieto ja paastoplasman glukoosi 95–125 mg/dl (tai  $\leq 125$  mg/dl Amerikan intiaaneille). Potilaiden hoitona oli joko tehostettu elämäntapainterventio, 2 x 850 mg metformiinia ja tavanomainen elämäntapojen muutos tai lumelääke ja tavanomainen elämäntapojen muutos.

DPP-tutkimukseen osallistuneiden (n = 3234; kesto 2,8 vuotta) lähtötilanteen keskimääräiset arvot olivat ikä  $50,6 \pm 10,7$  vuotta, paastoplasman glukoosi  $106,5 \pm 8,3$  mg/dl, plasman glukoosi kaksi tuntia oraalisen glukoosirasituksen jälkeen  $164,6 \pm 17,0$  mg/dl ja BMI  $34,0 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup>. Tehostettu elintapainterventio sekä metformiini vähensivät merkittävästi diabeteksen puhkeamisen riskiä verrattuna lumelääkkeeseen: elintapainterventio 58 %:lla (95 %:n luottamusväli: 48–66 %) ja metformiini 31 %:lla (95 %:n luottamusväli: 17–43 %).

Elintapaintervention hyöty metformiiniin verrattuna oli suurempi iäkkäämmillä.

Metformiinihoidosta hyötyivät eniten potilaat, jotka olivat alle 45-vuotiaita, joiden BMI oli  $35$  kg/m<sup>2</sup> tai sitä suurempi, lähtötilanteen 2 tunnin glukoosiarvo 9,6–11,0 mmol/l, lähtötilanteen HbA1C-pitoisuus 6,0 % tai sitä suurempi tai joilla oli aiemmin ollut raskausdiabetes.

Yhden diabeteksen puhkeamistapauksen ehkäisemiseksi kolmen vuoden aikana koko DPP-tutkimuksen potilasjoukossa 6,9 potilaan oli osallistuttava tehostetun elintapamuutoksen ryhmään ja 13,9 potilaan metformiiniinryhmään. Ajankohta, jossa diabeteksen kumulatiivinen ilmaantuvuus vastasi 50 %, viivästyi noin kolmella vuodella metformiiniinryhmässä lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna.

Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) on DPP-tutkimuksen pitkäkestoinen seurantatutkimus, jonka pitkäaikaisseurantaan on osallistunut yli 87 % alkuperäisen DPP-tutkimuksen potilasjoukosta.



DPPOS-tutkimukseen osallistujien joukossa (n = 2776) diabeteksen kumulatiivinen ilmaantuvuus 15 vuoden kohdalla on 62 % lumeryhmässä, 56 % metformiini-ryhmässä ja 55 % tehostetun elämäntapaintervention ryhmässä. Karkeat diabetesmäärät ovat 7,0 tapausta 100 henkilövuotta kohden lumeryhmässä, 5,7 tapausta 100 henkilövuotta kohden metformiini-ryhmässä ja 5,2 tapausta 100 henkilövuotta kohden tehostetun elämäntapaintervention ryhmässä. Diabetesriski väheni 18 % (riskisuhde (HR) 0,82; 95 %:n luottamusväli: 0,72–0,93; p = 0,001) metformiini-ryhmässä ja 27 % (HR 0,73; 95 %:n luottamusväli: 0,65–0,83; p < 0,0001) tehostetun elämäntapaintervention ryhmässä lumeryhmään verrattuna. Nefropatian, retinopatian ja neuropatian yhdistetyn mikrovaskulaarisen päätetapahtuman osalta lopputuloksessa ei ollut merkittävää eroa hoitoryhmien välillä, mutta niillä osallistujilla, jotka eivät sairastuneet diabetekseen DPP-/DPPOS-tutkimusten aikana, yhdistetyn mikrovaskulaarisen lopputuloksen ilmaantuvuus oli 28 % pienempi kuin diabetekseen sairastuneilla (riskisuhde 0,72; 95 %:n luottamusväli: 0,63–0,83; p 0,0001). Saatavilla ei ole prospektiivisiä vertailevia tietoja metformiinin makrovaskulaarisista lopputuloksista potilailla, joilla on IGT ja/tai IFG ja/tai suurentunut HbA1c-pitoisuus.

Tyypin 2 diabeteksen julkaistuja riskitekijöitä ovat etninen tausta (aasialainen tai mustaihoinen), yli 40 vuoden ikä, dyslipidemia, korkea verenpaine, lihavuus tai ylipaino, ikä, diabetes lähisukulaisella, aiempi raskausdiabetes ja munasarjojen monirakkulatauti (PCOS).

Nykyiset prediabeteksen määritelmää koskevat kansalliset ohjeet on otettava huomioon. Suuririskiset potilaat on tunnistettava validoidulla riskitestillä.

### ***Tyypin 2 diabeteksen hoito***

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa ylipainoisille aikuisille, jotka saivat välittömästi vapautuvaa metformiinia ensisijaisena hoitona ruokavalioidon epäonnistuttua. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiini-ryhmässä (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 merkittävästi: metformiini-ryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, p = 0,017
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini-ryhmässä 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 merkittävästi: metformiini-ryhmässä 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.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otetun depottabletin jälkeen metformiinin imeytyminen on merkittävästi hitaampaa kuin välittömästi vapautuvat tabletin; sen  $T_{\max}$  on 7 tuntia (välittömästi vapautuvan tabletin  $T_{\max}$  on 2,5 tuntia).

Välittömästi vapautuvan lääkemuodon tavoin vakaan tilan  $C_{\max}$  ja AUC eivät suurene suhteellisesti annetun annoksen kanssa. Kerta-annoksena annetun metformiinidepottabletin 2000 mg AUC on samankaltainen kuin mitä on havaittu kahdesti vuorokaudessa annetun välittömästi vapautuvan metformiinitabletin 1000 mg jälkeen.

Metformiinidepottablettien  $C_{\max}$ - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu vastaa välittömästi vapautuvilla metformiinitableteilla havaittua.

Kun depottabletti annetaan tyhjään vatsaan, AUC suurenee 30 % ( $C_{\max}$  ja  $T_{\max}$  pysyvät muuttumattomina).

Aterian koostumus ei juuri muuta depottablettina annetun metformiinin keskimääräistä imeytymistä.

Depottabletteina toistuvasti annetun metformiinin (enintään 2000 mg) ei havaittu aiheuttavan kumuloitumista.

### **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.

### **Biotransformaatio**

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

### **Eliminaatio**

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 kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneeseen metformiinipitoisuuteen.

### Tiettyjen potilasryhmien ominaispiirteet

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### **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**

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi K 100M  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei mitään

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alu-PVC/PVdC- tai OPA/Alu/PVC-Alu-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoitusmerkinnät hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

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

Mtnr: 34175

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

13.07.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.02.2019