

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Orion 500 mg depottabletit  
Metformin Orion 750 mg depottabletit  
Metformin Orion 1000 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

500 mg:

Yksi depottabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg:aa metformiinia.

750 mg:

Yksi depottabletti sisältää 750 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 585 mg:aa metformiinia.

1 000 mg:

Yksi depottabletti sisältää 1 000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg:aa metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

500 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, halkaisija 12,3 mm, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "16" ja toisella puolella "C".

750 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin muotoinen (19 x 9,50 mm), päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "15" ja toisella puolella "C".

1 000 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin muotoinen (22,5 x 10,5 mm), päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "14" ja toisella puolella "C".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon varsinkin ylipainoisille potilaille, joilla ei saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa pelkästään ruokavalion ja liikunnan avulla.

Metformin Orion -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

**Monoterapiana tai yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa:**

Tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa.

Annostus on tarkistettava 10–15 vuorokauden kuluttua veren glukoosiarvojen pohjalta. Annoksen asteittainen lisääminen voi vähentää ruuansulatuselimistön haittavaikutuksia. Suurin suositeltu annos on neljä 500 mg:n Metformin Orion -tablettia vuorokaudessa eli kokonaisvuorokausiannos 2 000 mg.

Annosta pitää nostaa 500 mg aina 10–15 vuorokauden välein, kunnes saavutetaan maksimiannos 2 000 mg vuorokaudessa, joka otetaan kerran päivässä päivällisen yhteydessä. Jos veren

glukoosipitoisuus ei pysy hallinnassa annoksella 2 000 mg kerran vuorokaudessa, annosta 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa pitäisi harkita. Tällöin molemmat annokset otetaan ruuan kanssa aamiaisen ja päivällisen yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuus ei vielä pöy hallinnassa, potilaan lääkitys voidaan vaihtaa tavallisiin metformiinitabletteihin, joiden maksimiannostus on 3 000 mg vuorokaudessa.

Jos potilasta on aiemmin hoidettu metformiinitableteilla, Metformin Orion -valmisteen aloitusannoksen pitää vastata välittömästi vapauttavien metformiinitablettien vuorokausiannosta. Jos potilasta on aiemmin hoidettu metformiinilla yli 2 000 mg:n vuorokausiannoksella, vaihtoa depottabletteihin ei suositella.

Jos vaihdetaan toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä: lopeta toisen lääkkeen ottaminen ja aloita Metformin Orion yllä mainitulla annostuksella.

Metformin Orion 750 mg- ja 1 000 mg -depottabletit on tarkoitettu ylläpitohoitoon potilaille, joita jo hoidetaan metformiinitableteilla (depottableteilla tai välittömästi vapauttavilla tableteilla).

Metformin Orion 750 mg- tai 1 000 mg -valmisteen annoksen pitää olla sama kuin metformiinitablettien (depottablettien tai välittömästi vapauttavien tablettien) vuorokausiannoksen. 750 mg -valmisteen maksimiannos on 1 500 mg ja 1 000 mg -valmisteen 2 000 mg, ja lääke otetaan päivällisen kanssa. On suositeltavaa tarkistaa 10–15 vuorokauden kuluttua veren glukoosiarvojen pohjalta, että 750 mg:n tai 1 000 mg:n annos on riittävä.

### **Yhteiskäyttö insuliinin kanssa**

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdistelmähoitona veren paremman glukoositasapainon saavuttamiseksi. Tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n depottabletti kerran päivässä samalla, kun insuliiniannos säädetään veren glukoosimittausten perusteella.

Jos potilasta hoidetaan jo metformiinin ja insuliinin yhdistelmähoitona, Metformin Orion 750 mg- tai 1 000 mg -valmisteen annoksen pitää olla sama kuin metformiinitablettien vuorokausiannoksen. 750 mg -valmisteen maksimiannos on 1 500 mg ja 1 000 mg -valmisteen 2 000 mg, ja lääke otetaan päivällisen kanssa. Insuliiniannos säädetään veren glukoosipitoisuuksien perusteella.

### **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	Muuta huomioon otettavaa
60–89	2 000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45–59	2 000 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	1 000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

### ***Iäkkäät***

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

### ***Pediatriset potilaat***

Metformin Orion -depottablettien vaikutusta lapsiin ei ole tutkittu, joten valmistetta ei saa käyttää lapsille.

## Antotapa

Metformin Orion otetaan ruuan kanssa, ja tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Metformin Orion pitää ottaa päivällisen yhteydessä, jos valmistetta otetaan kerran vuorokaudessa. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettinen prekooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten:
  - nestehukka
  - vakava infektio
  - sokki.
- akuutti tai krooninen tauti, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
  - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta
  - hiljattain 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 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 tyypioireita 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-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.

#### Sydämentoiminta

Potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta, on suurempi riski kehittyä hypoksia ja munuaisten vajaatoiminta. Metformiinia voidaan antaa potilaille, joilla on stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, mutta potilaan sydämen- ja munuaistoimintaa on tarkkailtava säännöllisesti.

Metformiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on akuutti ja epästabili sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

#### Leikkaushoito

Metformiinihoito on 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.

#### Muuta huomioitavaa

Potilaiden on jatkettava säännöllistä hiilihydraattipitoisen ruokavalion nauttimista päivittäin.

Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukkakalorista ruokavaliotaan.

Diabetesta on valvottava säännöllisillä laboratoriotutkimuksilla.

Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureat tai meglitinidit) kanssa.

Tabletin kuoria saattaa olla ulosteissa. Potilailla 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, vajaan ravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

##### *Jodivarjoaineet*

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

#### Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa 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 luontaisesti hyperglykeemistä aktiivisuutta (esim. glukokortikoidit (systemisesti ja paikallisesti annosteltuina) ja sympatomimeetit).*

Veren glukoosipitoisuutta voi olla tarpeen seurata tiheämmin varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Metformiiniannosta on säädettävä tarpeen mukaan muun lääkevalmisteiden käytön aikana.

#### *Orgaaniset kationien kuljettajat (OCT)*

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajan substraatti.

Metformiinin yhteiskäyttö:

- OCT1:n estäjien (kuten verapamiilin) kanssa saattaa heikentää metformiinin tehoa
- OCT1:n induktorien (kuten rifampisiinin) kanssa saattaa lisätä metformiinin tehoa ja imeytymistä maha-suolikanavassa
- OCT2:n estäjien (kuten simetidiinin, dolutegraviirin, ranolatsiinin, trimetopriimin, vandetanibin, isavukonatsolin) kanssa saattaa vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisissa ja johtaa täten metformiinin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa

- sekä OCT1:n että OCT2:n estäjien (kuten kritsotinibin, olaparibin) kanssa saattaa muuttaa metformiinin tehoa ja eliminaatiota munuaisissa.

Erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on siis syytä noudattaa varovaisuutta, jos yllämainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti metformiinin kanssa, sillä metformiinin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua. Tarpeen mukaan metformiinin annostuksen muuttamista voidaan harkita, sillä OCT:n estäjät/induktorit saattavat muuttaa metformiinin tehoa.

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

##### Raskaus

Raskaudenaikainen huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes (raskausdiabetes tai pysyvä diabetes) yhdistetään synnyntäisten poikkeavuuksien ja perinataalikuolleisuuden kohonneeseen riskiin.

Vähäinen määrä tietoa metformiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei viittaa siihen, että käyttö lisääisi riskiä synnyntäisiin poikkeavuuksiin. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, metformiinin käyttöä ei suositella diabeteksen hoitoon. Sen sijaan on syytä käyttää insuliinia veren glukoosipitoisuuksien säilyttämiseksi mahdollisimman normaalilla tasolla, jotta voidaan vähentää sikiön epämuodostumien riskiä.

##### Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisillä ei ole havaittu haittavaikutuksia. Koska tietoa on kuitenkin saatavilla vain rajatusti, imetystä ei suositella metformiinihoidon aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt sekä mahdollinen haittavaikutusten riski lapselle.

##### Hedelmällisyys

Metformiini ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, kun metformiinia annettiin enintään 600 mg/kg/vrk, joka vastaa noin kolme kertaa suositeltua ihmisen vuorokausiannosta kehon pinta-alaan verrattuna.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Yksin käytettynä metformiini 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 (esim. sulfonyyliureat, insuliini tai meglitinidit).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Markkinoille tulon jälkeisten tietojen ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan metformiini-depottableteilla hoidetuilla potilailla raportoidut haittatapahtumat olivat samanlaisia tyypiltään ja vakavuudeltaan kuin välittömästi vapauttavilla metformiinitableteilla hoidetuilla potilailla.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset hoidon aloituksen yhteydessä ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä oireet häviävät usein itsestään.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä:

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin harvinaiset	Maitohappoasidoosi (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)  Alentunut B12-vitamiinin imeytymiskyky ja sen alentunut pitoisuus seerumissa pitkäaikaisesti metformiinilla hoidetuilla potilailla. Tällaista etiologiaa on syytä harkita, jos potilaalle kehittyy megaloblastinen anemia.
<b>Hermosto</b>	Yleiset	Makuhäiriöt
<b>Ruuan sulatuselimistö</b>	Hyvin yleiset	Ruuan sulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon aloituksen yhteydessä ja häviävät usein itsestään. Annoksen asteittainen lisääminen voi myös vähentää ruuan sulatuselimistön haittavaikutuksia.
<b>Maksa ja sappi</b>	Hyvin harvinaiset	Yksittäisiä tapauksia poikkeavista maksan toimintakoetuloksista tai hepatiitista on raportoitu. Nämä haittavaikutukset ovat poistuneet, kun metformiinin käyttö on lopetettu.
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Hyvin harvinaiset	Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja nokkosihottuma.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 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 hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, biguanidit, ATC-koodi: A10BA02

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa glukoosipitoisuutta plasmassa 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 glykogenolyysiiä
- lisäämällä insuliinierkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kapasiteettia.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Välittömästi vapautuvalla metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen suurentunutta verensokeripitoisuutta pienentävästä vaikutuksesta. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: välittömästi vapautuva metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta. Samaa vaikutusta ei ole osoitettu depotvalmisteiden osalta; mahdollisesti, koska valmiste otetaan iltaisin. Lisäksi triglyseridipitoisuus saattaa suurentua.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabetesta sairastavilla ylipainoisilla potilailla, joiden ensisijaisena hoitona oli välittömästi vapautuva metformiini ja joilla ruokavalihoito oli epäonnistunut. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$  ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p = 0,011$ ), ja verrattuna pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 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 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun Metformin Orion -valmistetta annetaan 750 mg kerta-annoksena suun kautta ruokailun jälkeen, keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 960 ng/ml, ja se saavutetaan keskimäärin 5,5 tunnissa vaihteluvälin ollessa 4–8,5 tuntia.

Kun Metformin Orion -valmistetta annetaan 1 000 mg kerta-annoksena suun kautta ruokailun jälkeen, keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 990 ng/ml, ja se saavutetaan keskimäärin 5,5 tunnissa vaihteluvälin ollessa 4–8,5 tuntia.

Kun Metformin Orion -valmistetta annetaan 1 000 mg ruokailun jälkeen, AUC-arvo suurenee 25 % ( $C_{\max}$  pienenee 20 % ja  $T_{\max}$  pitenee hieman, noin 1 tunnin), verrattuna tilanteeseen, jossa Metformin Orion -valmistetta annetaan 1 000 mg paaston jälkeen.

#### Jakautuminen

Metformiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on olematonta. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuus on pienempi kuin plasman ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Veren punasolut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) vaihteli välillä 63–276 l.

#### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitteja ei ole tunnistettu ihmisen elimistöstä.

#### Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta otetun annoksen 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 metformiinpitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

#### Erityisryhmät

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti arvioida systeemistä metformiinaltistusta tässä potilasryhmässä verrattuna henkilöihin, joiden munuaisten toiminta on normaalia. Tämän takia annosta pitää säätää kliinisen tehon ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

500 mg:

Hypromelloosi 2208 (75 000–140 000 mPas)

Karmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

750 mg:

Hypromelloosi 2208 (75 000–140 000 mPas)

Karmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa



1 000 mg:  
Hypromelloosi 2208 (150 000–280 000 mPas)  
Kalsiumvetyfosfaatti  
Karmelloosinatrium  
Povidoni K90  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

## **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)**

500 mg: 30 tai 100 tablettia PVDC-/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa. 30, 100 tai 500 tablettia HDPE-pullossa, jossa on PP-kansi ja viskoosikuitukerä.

750 mg: 30 tai 100 tablettia PVDC-/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa. 30, 100 tai 500 tablettia HDPE-pullossa, jossa on PP-kansi ja viskoosikuitukerä.

1 000 mg: 60 tai 100 tablettia PVDC-/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa. 30, 60, 100 tai 500 tablettia HDPE-pullossa, jossa on PP-kansi ja viskoosikuitukerä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

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

500 mg: 35350  
750 mg: 35351  
1000 mg: 35352

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.8.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.7.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Orion 500 mg depottabletter  
Metformin Orion 750 mg depottabletter  
Metformin Orion 1 000 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg:

En depottablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metformin.

750 mg:

En depottablett innehåller 750 mg metforminhydroklorid motsvarande 585 mg metformin.

1 000 mg:

En depottablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

500 mg: vita till benvita, runda med diameter 12,3 mm, odragerade tabletter, märkta med '16' på ena sidan och 'C' på andra sidan.

750 mg: vita till benvita, kapselformade (19 x 9,50 mm), odragerade tabletter, märkta med '15' på ena sidan och 'C' på andra sidan.

1 000 mg: vita till benvita, kapselformade (22,5 x 10,5 mm), odragerade tabletter, märkta med '14' på ena sidan och 'C' på andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ-2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga patienter, där enbart diet och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll. Metformin Orion kan användas som monoterapi eller i kombination med andra, perorala diabetesmedel eller med insulin.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)

##### **Monoterapi och kombination med andra perorala diabetesmedel:**

Vanlig startdos är en 500 mg depottablett en gång per dag.

Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos är 4 tabletter av Metformin Orion 500 mg per dag, d.v.s. en total, dygnsdos på 2 000 mg.

Dosökningar bör göras i steg om 500 mg varje 10-15 dag, upp till maximalt 2 000 mg en gång dagligen i samband med kvällsmåltid. Om glykemisk kontroll inte uppnås vid 2 000 mg en gång dagligen bör 1 000 mg två gånger dagligen övervägas, varvid båda doserna tas med mat vid tidpunkten

för morgon- och kvällsmåltid. Om glykemisk kontroll fortfarande inte uppnås kan patienterna byta till vanliga metformintabletter med en maximal dygnsdos på 3 000 mg.

Hos patienter som redan behandlats med metformintabletter bör startdosen på Metformin Orion motsvara dygnsdosen av metformintabletter med omedelbar frisättning. Hos patienter som behandlas med metformin med doser över 2 000 mg dagligen rekommenderas inte byte till depottabletter.

Om övergång från ett annat peroralt diabetesmedel planeras: sluta behandlingen med det andra medlet och starta Metformin Orion med den dos som anges ovan.

Metformin Orion 750 mg och 1 000 mg depottabletter är avsedda som underhållsbehandling för patienter som för närvarande behandlas med metformintabletter (förlängd eller omedelbar frisättning).

Dosen av Metformin Orion 750 mg eller 1 000 mg ska motsvara dygnsdosen av metformintabletter (förlängd eller omedelbar frisättning), upp till maximalt 1 500 mg respektive 2 000 mg och tas tillsammans med kvällsmåltid. Efter 10 till 15 dagar rekommenderas att kontrollera att dosen på 750 mg eller 1 000 mg är tillräcklig, baserad på mätning av blodsockernivån.

### **Kombination med insulin**

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. Vanlig startdos är en 500 mg depottablett en gång dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

För patienter som redan behandlats med metformin och insulin i kombinationsterapi bör dosen av Metformin Orion 750 mg eller 1 000 mg motsvara dygnsdosen av metformintabletter upp till högst 1 500 mg respektive 2 000 mg och tas tillsammans med kvällsmåltid, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

### Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

GFR (ml/min)	Total maximal dygnsdos	Att beakta
60–89	2 000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2 000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin övervägs.
30–44	1 000 mg	Startdosen är högst halva den maximala dosen.
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

### *Äldre*

På grund av möjligheten för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen justeras baserad på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt 4.4).

### *Pediatrisk population*

I avsaknad av tillgängliga data bör Metformin Orion depottabletter inte användas av barn.

### Administreringssätt

Metformin Orion ska tas med mat och sväljas hel med ett glas vatten.

Metformin Orion ska tas med kvällsmåltiden när den administreras en gång per dygn. Tablettarna ska inte tuggas, delas eller krossas.

### 4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- diabetisk prekoma
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
  - dehydrering
  - allvarlig infektion
  - chock.
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
  - hjärt- eller respirationssvikt
  - nyligen genomgången myokardinfarkt
  - chock.
- leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktion, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktion, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård.

Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

#### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

#### Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och nedsatt njurfunktion. Hos patienter med stabil, kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

### Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

### Övriga försiktighetsåtgärder

Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen.

Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter.

Sedvanliga laborietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iaktas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Tablettskalen kan återfinnas i avföringen. Patienterna bör informeras om att detta är normalt.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Kombinationer som bör undvikas

#### *Alkohol*

Akut alkoholförgiftning associeras med en ökad risk för laktatacidos, speciellt i samband med fasta, undernäring eller leverinsufficiens.

#### *Joderade kontrastmedel*

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

### Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

#### *Läkemedel med inneboende hyperglykemisk aktivitet (som glukokortikoider (systemisk eller lokal behandling) och sympatomimetika).*

Blodsockernivån kan behöva kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste metformindosen justeras under behandling med andra läkemedel.

#### *Organiska katjon-transportörer (OCT)*

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin
- hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, om dessa läkemedel ges samtidigt med metformin eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/inducerare kan förändra effekten av metformin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Okontrollerad diabetes under graviditet (graviditetsdiabetes eller kronisk diabetes) associeras med en ökad risk för kongenitala missbildningar och perinatal dödlighet.

En begränsad mängd data från användning av metformin av gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för kongenitala missbildningar. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

När patienten planerar att bli gravid och under graviditeten är rekommendationen att diabetes inte behandlas med metformin utan istället bör insulin användas för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för fostermisbildningar.

### Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Inga biverkningar sågs hos nyfödda barn/spädbarn som amnades. Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas dock inte amning under behandling med metformin. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning och den potentiella risken för biverkningar hos barnet.

### Fertilitet

Fertiliteten hos han- eller honråttor påverkades inte av metformin vid administrering av doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket ungefär motsvarar tre gånger den högsta, rekommenderade dosen till människa, baserat på jämförelser av kroppsytan.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metformin används i kombination med andra diabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinidier).

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar identifierade efter marknadsföringsstart och i kontrollerade kliniska studier, hos patienter som behandlades med metformin depottabletter var av samma art och svårighetsgrad som det som rapporterats hos patienter som behandlades med metformin tabletter med omedelbar frisättning.

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall.

Följande biverkningar kan uppträda:

Frekvens definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

<b>Organklass enligt MedDRA</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Metabolism och nutrition</b>	Mycket sällsynta	Laktatacidos (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).  En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats med metformin under lång tid. Övervägande av en sådan etiologi rekommenderas för patienter med megaloblastisk anemi.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Smakförändringar
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. En gradvis ökning av dosen kan förbättra den gastrointestinala toleransen.
<b>Lever och gallvägar</b>	Mycket sällsynta	Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Hypoglykemi har inte setts vid metformindoser upp till 85 g, även om laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering eller medföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, biguanidderivat, ATC-kod: A10BA02

Metformin är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av blodsocker i plasma. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.



### Verkningsmekanism

Metformin kan verka via 3 verkningsmekanismer:

- reduktion av leverns produktion av glukos genom hämning av glukoneogenesen och glykogenolysen
- i muskler genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
- och fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att verka på glykogensyntetas.

Metformin ökar transportkapaciteten av alla hittills kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

### Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier har den viktigaste icke-glykemiska effekten av metformin associerats med en stabil kroppsvikt alternativt en liten viktnedgång.

Hos människor, oberoende av dess inverkan på glykemi, har metformin med omedelbar frisättning positiva effekter på lipidmetabolism. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade, medellånga eller långsiktiga kliniska studier: metformin med omedelbar frisättning reducerar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivåer. Liknande effekt har inte kunnat ses vid behandling med förlängd frisättning, möjligtvis på grund av administrering kvällstid, och att en ökning av triglycerider kan ske.

### Klinisk effekt och säkerhet

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den långsiktiga, positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll hos överviktiga vuxna med typ 2 diabetes som behandlades med metformin med omedelbar frisättning som förstahandsval efter misslyckande av diet som enda behandling, visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår),  $p = 0,0023$ , och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår),  $p = 0,0034$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår,  $p = 0,017$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ( $p = 0,011$ ), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ( $p = 0,021$ )
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ( $p = 0,01$ ).

När metformin använts som andrahandsval, i kombination med en sulfonureid, har positiv effekt med avseende på kliniskt utfall inte visats.

Vid typ 1 diabetes har kombinationen av metformin och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter en peroral, enkeldos av Metformin Orion på 750 mg, tagen med föda, uppnås en topp i plasmakoncentration på ca 960 ng/ml, med ett medianvärde på 5,5 timmar och ett intervall mellan 4 till 8,5 timmar.

Efter en peroral, enkeldos av Metformin Orion på 1 000 mg, tagen med föda, uppnås en topp i plasmakoncentration på ca 990 ng/ml, med ett medianvärde på 5,5 timmar (inom intervallet 4 till 8,5 timmar).

När 1 000 mg Metformin Orion administreras med föda ökar AUC med 25 % ( $C_{\text{max}}$  minskar med 20 % och  $T_{\text{max}}$  förlängs något med ca 1 timme) jämfört med 1 000 mg Metformin Orion som administreras i fastande tillstånd.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Blodnivåtoppen är lägre än plasmanivåtoppen och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distribueringsvolym ( $V_d$ ) låg mellan 63 –276 l.

### Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har funnits hos människa.

### Eliminering

Renal clearance av metformin är > 400 ml/minut, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala eliminationshalveringstiden ungefär 6,5 timmar.

Om njurfunktionen är nedsatt, minskas renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

### *Egenskaper hos specifika patientgrupper*

#### Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data hos patienter med måttlig njursvikt är knappa och ingen pålitlig uppskattning av den systemiska exponeringen för metformin i denna undergrupp jämfört med personer med normal njurfunktion kan göras. Därför bör dosjusteringen göras på överväganden av klinisk effekt/tolerabilitet (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska studier har inte visat på några särskilda risker för människa avseende konventionella studier för säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, gentoicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

500 mg:

Hypromellos 2208 (75 000-140 000 mPas)

Karmellosnatrium

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

750 mg:

Hypromellos 2208 (75 000-140 000 mPas)

Karmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

1 000 mg:

Hypromellos 2208 (150 000-280 000 mPas)

Kalciumhydrogenfosfat

Karmellosnatrium

Povidon K90  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

500 mg: 30 eller 100 tabletter i PVDC/PVC Al blisterförpackning. 30, 100 eller 500 tabletter i HDPE-burk med PP-lock och ögla av cellulosa.

750 mg: 30 eller 100 tabletter i PVDC/PVC Al blisterförpackning. 30, 100 eller 500 tabletter i HDPE-burk med PP-lock och ögla av cellulosa.

1 000 mg: 60 eller 100 tabletter i PVDC/PVC Al blisterförpackning. 30, 60, 100 eller 500 tabletter i HDPE-burk med PP-lock och ögla av cellulosa.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

500 mg: 35350

750 mg: 35351

1 000 mg: 35352

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.8.2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.7.2019