

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin STADA 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Aikuisilla Metformin Stada 1000 mg kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmähoitona muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- 10 -vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla ja nuorilla Metformin Stada 1000 mg kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä insuliiniin.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

*Monoterapia ja yhdistelmähoito muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa*

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

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

Suuria metformiiniannoksia (2–3 g vuorokaudessa) saaville potilaille kaksi Metformin Stada 500 mg kalvopäällysteistä tablettia voidaan korvata yhdellä Metformin Stada 1000 mg kalvopäällysteisellä tabletilla.

Suosittelun enimmäisannos on 3 g metformiinihydrokloridia vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

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

#### *Yhteiskäyttö insuliinin kanssa*

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

#### **Iäkkäät**

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

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

GFR, ml/min	Vuorokauden enimmäisannos yhteensä (jaetaan 2–3 annokseen vuorokaudessa)	Muuta huomioon otettavaa
60–89	3000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45–59	2000 mg	Maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat tekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

#### **Pediatriiset potilaat**

##### *Monoterapia ja yhteiskäyttö insuliinin kanssa*

Metformin Stada 1000 mg kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

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

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

#### Antotapa

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettinen prekooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutit tilat, joihin saattaa liittyä munuaisten toiminnan vaihtelua, kuten dehydraatio, vakava infektio, sokki
- sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, hengityselinten vajaatoiminta, hiljattain sairastettu sydäninfarkti tai sokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Maitohappoasidoosi

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

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

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-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 taudotettava, 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).

### 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.

### Pediatriset potilaat

Tyyppin 2 diabetes mellitus -diagnoosi pitää vahvistaa ennen metformiinihoidon aloittamista.

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

### *10–12-vuotiaat lapset*

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

### Muuta huomioitavaa

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

Tavanomaiset diabeteksen seurantaan tarkoitetut laboratoriotestit tulee tehdä säännöllisesti.

Metformiini saattaa alentaa seerumin B12-vitamiiniarvoja. B12-vitamiinitason alenemisen vaara kasvaa metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutokselle altistavia tekijöitä. Jos on syytä epäillä B12-vitamiinin puutosta (kuten anemia tai neuropatia), tulee seerumin B12-vitamiinitasoa seurata. Ajoittainen B12-vitamiinitason seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen vaaratekijöitä. Hoitoa metformiinilla tulisi jatkaa niin kauan, kun se on sietetty, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista hoitoa on annettava B12-vitamiinin puutukseen vallitsevien hoitosuosituksen mukaisesti.

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

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

### Seuraavien aineiden samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Alkoholi*

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

### *Jodivarjoaineet*

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

### Varotoimia vaativat yhdistelmät:

#### *Lääkevalmisteet, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan*

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa 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 inhibiittorit (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1 indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2 inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet jotka inhiboivat sekä OCT1 ja OCT2 (kuten kritsotinibi ja olaparibi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon 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 inhibiittorit/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

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

### Raskaus

Hallitsematon hyperglykemia hedelmöityksen ja raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien, keskenmenon, raskauden aiheuttamaan hypertension, raskausmyrkytyksen ja perinataalisen kuolleisuuden riskiin. On tärkeää pitää verensokeriarvot mahdollisimman lähellä normaalia koko raskauden ajan, jotta voidaan vähentää hyperglykemiasta äidille ja hänen lapselleen koituvien haitallisten seurausten vaaraa.

Metformiini läpäisee istukan pitoisuuksilla, jotka voivat olla lähes yhtä korkeita äidin pitoisuuksien kanssa.

Suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 altistunutta tapausta) rekisteripohjaisesta kohorttitutkimuksesta sekä julkaistu tutkimustieto (meta-analyyseja, kliinisiä tutkimuksia ja rekistereitä) ei viittaa suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien riskiin eikä toksisuuteen sikiölle tai vastasyntyneelle, kun tämä on altistunut metformiinille hedelmöityksen tai raskauden aikana.

Näyttö metformiinin vaikutuksesta kohdussa altistuneiden lasten pitkäaikaiseen painonkehitykseen on rajallista, eikä siitä voi tehdä varmaa johtopäätöstä. Metformiini ei näytä vaikuttavan kohdussa altistuneiden

lasten motoriseen ja sosiaaliseen kehitykseen 4 ikävuoteen asti. Tietoa pitkän ajan tuloksista on kuitenkin rajallisesti.

Jos on kliinisesti tarpeen, metformiinin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana ja heti hedelmöityksen jälkeen joko insuliinin rinnalla tai sen vaihtoehtona.

### Imetys

Metformiini erittyy äidinmaitoon. Imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei imetystä suositella metformiinihoidon aikana. Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

### Hedelmällisyys

Metformiinilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin jopa 600 mg/kg/vrk:n annoksina, mikä vastaa noin kolminkertaista ihmiselle suositeltua suurinta vuorokausiannosta perustuen kehon pinta-alavertailuun.

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

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

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini, meglitinidit).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään. Metformiinin ottaminen jaettuna kahteen tai kolmeen päivittäiseen annokseen ja annoksen hidas suurentaminen on suositeltavaa näiden haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä metformiinihoidon aikana. Frekvenssit määritellään seuraavasti: hyvin yleiset > 1/10; yleiset  $\geq$  1/100, < 1/10; melko harvinaiset  $\geq$  1/1 000, < 1/100; harvinaiset  $\geq$  1/10 000, < 1/1 000; hyvin harvinaiset < 1/10 000, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

*Yleiset:* alentunut B12-vitamiinitaso / puutos (ks. kohta 4.4)

*Hyvin harvinaiset:* maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

### Hermosto

*Yleiset:* makuhäiriöt.

### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleiset:* Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa

ja ne yleensä häviävät useimmissa tapauksissa itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan 2–3 päiväannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Annoksen suurentaminen hitaasti voi myös vähentää ruuansulatuskanavahäiriöiden ilmaantumista.

### Maksa ja sappi

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

### Iho ja ihonalainen kudosis

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

### Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia vuoden ajan metformiinihoitoa saaneilla 10-16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Seurattu potilasmäärä oli rajallinen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Hypoglykemiaa ei ole havaittu enintään 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt näissä tilanteissa. Suuri metformiinin yliannostus tai samanaikaiset riskitekijät saattavat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain keino laktaatin ja metformiinin poistamiseksi on hemodialyysi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, biguanidit

ATC-koodi: A10BA02

### Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva lääkeaine, jolla on antihyperglykeeminen vaikutus sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei aktivoi insuliinin eritystä eikä tämän takia aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini vähentää hyperinsulinemiaa ja yhdessä insuliinin kanssa käytettynä vähentää vähentää insuliinin tarvetta.

Metformiini pienentää veren glukoosipitoisuutta usealla eri mekanismilla:

Metformiini vähentää maksan glukoosintuotantoa.

Metformiini tehostaa perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä osittain lisäämällä insuliinin toimintaa. Metformiini muuttaa glukoosin kiertoa suolistossa: otto verenkierrosta lisääntyy ja imeytyminen ruoasta vähenee. Muita suolistoon liittyviä mekanismeja ovat glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1) vapautumisen lisääntyminen ja sappihappojen reabsorption väheneminen. Metformiini muuttaa suoliston mikrobiomia.

Metformiini voi parantaa lipidiprofiilia potilailla, joilla on hyperlipidemia.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko vakaa kehonpaino tai vähäinen painonlasku.

Metformiini on adenosiinimonofosfaatin aktivoiman proteiinkinaasin (AMPK) aktivaattori, ja lisää kaikenlaisien solukalvojen glukoosi-välittäjien (GLUT) kuljetuskykyä.

#### Kliininen teho:

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

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Plasman suurin pitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 2,5 tunnissa ( $t_{max}$ ), kun metformiinihydrokloriditabletti on nielty. Kalvopäällysteisten 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditablettien absoluuttinen hyötyosuus on terveillä henkilöillä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen n. 20-30 % annoksesta erittyy imeytymättömänä ulosteisiin.

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



Tavallisilla metformiiniannoksilla ja annostussuosituksilla plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24-48 tunnissa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) olivat alle 5 mikrog/ml, myös enimmäisannoksia käytettäessä.

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitteja ei ole löydetty ihmisistä.

#### Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on  $> 400$  ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetun annoksen lopullinen eliminaation puoliintumisaika on n. 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja eliminaation näennäinen puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa metformiinin pitoisuuden kasvuun plasmassa.

#### Erityisryhmät

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiinaltistusta 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).

##### Pediatriset potilaat

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosi  
makrogoli 6000  
magnesiumstearaatti  
povidoni K25  
titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 - 18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20415

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.01.2006  
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 22.04.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.5.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin STADA 1000 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 780 mg metformin som metforminhydroklorid (1000 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, hjälpämnen se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

Vita, avlånga filmdragerade tabletter med skåra på båda sidor (lätt delbar).

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2, speciellt hos överviktiga patienter där diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.

- Hos vuxna kan Metformin Stada 1000 mg filmdragerade tabletter användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 års ålder och ungdomar kan Metformin Stada 1000 mg filmdragerade tabletter användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har setts hos överviktiga vuxna patienter med typ 2- diabetes som behandlats med metformin som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

*Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel*

Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2–3 gånger dagligen i samband med eller efter måltid.

Efter 10–15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans.

Hos patienter som får en hög metformindos (2–3 g dagligen) kan två filmdragerade tabletter Metformin Stada 500 mg ersättas med en filmdragerad tablett Metformin Stada 1000 mg.

Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, uppdelat på 3 dagliga doser.

Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: Sluta behandlingen med det andra medlet och starta metformin enligt dosering ovan.

#### *Kombination med insulin*

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. Metforminhydroklorid ges med vanlig startdos på 500 mg eller 850 mg 2–3 gånger dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

#### **Äldre**

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

#### **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 (ska delas upp i 2-3 doser dagligen)	Att beakta
60-89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin är kontraindicerat.

#### **Pediatrik population**

##### *Monoterapi och kombination med insulin*

- Metformin Stada 1000 mg filmdragerade tabletter kan användas till barn från 10 år och ungdomar.
- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid dagligen i samband med eller efter måltid.

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 dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g dagligen uppdelat på 2 – 3 doser.

#### Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten med brytskåra kan delas med två händer liksom andra tabletter eller genom att placera tabletten med den mindre skåran nedåt på en hård, slät yta och samtidigt använda tumtryck med båda tummarna på högra och vänstra sida av skåran.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot metforminhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk prekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen såsom dehydrering, allvarlig infektion, chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrad kronisk sjukdom) som till exempel dekompenenserad hjärtsvikt, respirationssvikt, nyligen genomgången myokardinfarkt, chock.
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Laktatacidosis

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

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 laktatacidosis 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 laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symptom 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.

##### Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. 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 laktatacidosis. 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.

### Pediatrisk population

Diagnosen för typ 2 diabetes skall bekräftas innan behandlingen med metformin startar.

Ingen effekt av metformin på tillväxt och pubertet har visats i kontrollerade kliniska studier som pågått under ett år, men inga långtidsdata finns. Därför rekommenderas en noggrann uppföljning av metformin vad beträffar tillväxt och pubertet hos barn som behandlas med metformin och särskilt hos barn före puberteten.

#### *Barn mellan 10 och 12 år*

Endast 15 personer i åldern 10 till 12 år deltog i den kontrollerade kliniska studien med barn och ungdomar. Även om metformins effekt och säkerhet hos dessa barn inte visade sig vara annorlunda än effekt och säkerhet hos äldre barn rekommenderas särskild försiktighet när metformin skrivs ut till barn mellan 10 och 12 år.

### 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 kan sänka serumnivåerna av vitamin B12. Risken för låga vitamin B12-nivåer ökar med ökad metformindos, behandlingstid, och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B12-brist. Om vitamin B12-brist misstänks (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B12 övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B12 kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B12-brist. Metforminbehandling ska fortgå så länge som den tolereras och inte är kontraindicerad, och lämplig korrigerande behandling för vitamin B12-brist ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

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

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

### Följande kombinationer bör undvikas

#### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring eller nedsatt leverfunktion.

#### *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 kräver försiktighet

#### *Läkemedel som kan försämra njurfunktionen*

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 sätts in eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

*Läkemedel med en inneboende hyperglykemisk verkan (t.ex. glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika).*

Blodsockernivån kan behöva kontrolleras oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste metformindosen justeras under behandling med respektive läkemedel och vid avbrytande av sådan behandling.

*Organiska katjontransportörer (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, speciellt 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 hyperglykemi i den perikonceptionella fasen och under graviditet förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni, preeklampsi och perinatal dödlighet. Det är viktigt att upprätthålla blodglukosnivåer så nära det normala som möjligt genom hela graviditeten, för att minska risken för negativa hyperglykemirelaterade utfall för modern och hennes barn.

Metformin passerar över placentan i nivåer som kan vara lika höga som moderns koncentrationer.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 exponerade utfall) från en registerbaserad kohortstudie samt publicerad data (metaanalyser, kliniska studier och register) tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar eller fetoneonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen och/eller under graviditet.

Det finns begränsade och ofullständiga bevis för metformins effekt på det långsiktiga viktutfallet för barn som exponeras in utero. Metformin förefaller inte påverka motorisk och social utveckling i upp till 4 års ålder hos barn som exponeras under graviditet. Data rörande långtidsutfall är dock begränsade.

Vid kliniskt behov kan användning av metformin övervägas under graviditeten och i den perikonceptionella fasen, som ett tillägg till eller ett alternativ till insulin.

## Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metformin. Vid bedömning om amning ska avbrytas, bör nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar hos barnet vägas in.

## Fertilitet

Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte av metformin när det gavs i doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på kroppsytajämförelse.

### **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 eller använda maskiner.

Patienten bör dock varnas för risken av hypoglykemi när metformin används i kombination med andra antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinider)

### **4.8 Biverkningar**

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas att metformindosen intas 2 eller 3 gånger dagligen och att dosen ökas sakta.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin.

Frekvenserna är indelade på följande sätt: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Metabolism och nutrition

*Vanliga:* Minskning av/brist på vitamin B12 (se avsnitt 4.4)

*Mycket sällsynta:* Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* Smakstörningar.

#### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga:* Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas det att metformin tas två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

#### Lever och gallvägar



*Mycket sällsynta:* Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.

#### Hud och subkutan vävnad

*Mycket sällsynta:* Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

#### Pediatrisk population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och i kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10–16 år behandlade under ett år var biverkningsprofilen liknande den som observerades hos vuxna.

#### 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 till:

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 med metformin eller samtidigt riskfaktorer 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: Blodglukossänkande medel, biguanider  
ATC-kod: A10BA02

#### Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter på både basal och postprandial hyperglykemi. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi. Metformin reducerar basal hyperinsulinemi och reducerar, i kombination med insulin, insulinbehovet.

Metformin utövar dess antihyperglykemiska effekt via flera verkningsmekanismer:

Metformin reducerar leverns produktion av glukos.

Metformin underlättar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande, delvis genom att öka insulinets verkan.

Metforminhydroklorid förändrar glukosomsättningen i tarmen. Upptaget från cirkulationen ökar och absorptionen från maten minskar. Ytterligare mekanismer som tillskrivs tarmen innefattar en ökad frisättning av glukagonliknande peptid 1 (GLP-1) och en minskning av gallsyresorptionen. Metformin förändrar tarmfloran.

Metformin kan förbättra lipidprofilen hos individer med hyperlipidemi.

Användning av metformin har i kliniska studier associerats med en stabil kroppsvikt alternativt en liten viktminskning.

Metformin är en aktivator av adenosinmonofosfatproteinkinas (AMPK) och ökar transportkapaciteten av alla typer av membranglukotransportörer (GLUT).

### Klinisk effekt

Den prospektiva, randomiserade studien (UKPDS) har fastställt den positiva effekten under lång tid av intensiv blodsockerkontroll hos vuxna med typ 2-diabetes.

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin 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/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår),  $p=0,0023$ , och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår),  $p=0,0034$ .
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, jämfört med enbart diet 12,7 fall/1000 patientår,  $p=0,017$ .
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår ( $p=0,011$ ), och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 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 med denna kombination har inte formellt fastställts.

### Pediatrisk population

I kontrollerade kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10–16 år behandlade under 1 år uppvisades ett liknande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Efter en peroral dos av metforminhydroklorid som tablett nås maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) inom cirka 2,5 timme ( $t_{max}$ ). Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg filmdragerad metforminhydrokloridtablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i faeces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-lineär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt under 1 mikrogram/ml.

I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer ( $C_{\max}$ ) 5 mikrogram/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40 % lägre  $C_{\max}$ , en 25% minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden  $T_{\max}$ . Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter.  $C_{\max}$  i blod är lägre än  $C_{\max}$  i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym ( $V_d$ ) låg mellan 63 – 276 liter.

### Metabolism

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

### Eliminering

Renal clearance av metformin är >400 ml/minut, vilket indicerar 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

Tillgänglig data från personer med måttlig njurinsufficiens är begränsad och ingen tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering av metformin i denna subgrupp jämfört med personer med normal njurfunktion kan göras. Dosanpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/toleransöverbäggande (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrisk population

Studie på engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till barn och ungdomar har visat liknande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

Studie på upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar reducerades  $C_{\max}$  i plasma och systemisk exponering  $AUC_{0-t}$  med ungefär 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen är individuellt titrerad på glykemisk kontroll har detta begränsad klinisk relevans.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hypromellos  
Macrogol 6000  
Magnesiumstearat  
Povidon K25  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 118, 120, 150, 180, 200 och 600 filmdragerade tabletter i blisterförpackning (PVC-aluminium eller PVC/PVDC-aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

20415

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

Datum för det första godkännandet: 26.01.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 22.04.2009

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

2.5.2023