

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Medical Valley 500 mg depottabletit  
Metformin Medical Valley 750 mg depottabletit  
Metformin Medical Valley 1000 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

500 mg

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

700 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

Depottabletit

Metformin Medical Valley 500 mg: valkoiset tai luonnonvalkoiset, pyöreät, päällystämättömät tabletit, joiden halkaisija on 12,3 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”16” ja toisella puolella ”C”.

Metformin Medical Valley 750 mg: valkoiset tai luonnonvalkoiset, kapselinmuotoiset, päällystämättömät tabletit (19 x 9,5 mm), joissa on toisella puolella merkintä ”15” ja toisella puolella ”C”.

Metformin Medical Valley 1000 mg: valkoiset tai luonnonvalkoiset, kapselinmuotoiset, päällystämättömät tabletit (22,5 x 10,5 mm), joissa on toisella puolella merkintä ”14” ja toisella puolella ”C”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (*diabetes mellitus*) hoitoon aikuisille, varsinkin ylipainoisille potilaille, jotka eivät saavuta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla. Metformin Medical Valley -valmistetta voidaan käyttää monoterapiana 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)

### *Käyttö monoterapiana ja yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa*

Tavallinen aloitusannos on yksi Metformin Medical Valley 500 mg -depottabletti kerran vuorokaudessa.

Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa maha-suolikanavan siedettävyyttä. Suurin suositeltava annos on neljä Metformin Medical Valley 500 mg -depottablettia (2 000 mg) vuorokaudessa.

Annosta suurennetaan 500 mg:lla 10–15 päivän välein enimmäisvuorokausiannokseen 2 000 mg, joka otetaan kerta-annoksena ilta-aterialla. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada hallintaan kerta-annoksella 2 000 mg vuorokaudessa, voidaan harkita Metformin Medical Valley 1000 mg -valmisteen ottamista kaksi kertaa vuorokaudessa, jolloin kumpikin annos otetaan ruuan kanssa aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Jos potilas jo käyttää metformiinitabletteja, Metformin Medical Valley -valmisteen aloitusannoksen on vastattava välittömästi vapauttavien metformiinitablettien vuorokausiannosta. Jos potilaan metformiiniannos on yli 2 000 mg vuorokaudessa, depottabletteihin vaihtamista ei suositella.

Metformin Medical Valley 750 mg- ja 1000 mg -depottabletit on tarkoitettu potilaille, jotka jo käyttävät metformiinitabletteja (depottabletteja tai välittömästi vapauttavia tabletteja).

Metformin Medical Valley 750 mg- tai 1000 mg -depottablettien annoksen on vastattava metformiinitablettien vuorokausiannosta (depottablettien enimmäisannos 1 500 mg ja välittömästi vapauttavien tablettien enimmäisannos 2 000 mg) ilta-aterialla otettuna. Annoksen tarkistamista suositellaan 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella.

### *Siirtyminen toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä*

Toisen diabeteslääkkeen käyttö on lopetettava ja titraus aloitettava Metformin Medical Valley 500 mg -depottableteilla edellä kuvatulla annoksella ennen siirtymistä Metformin Medical Valley 750 mg- tai 1000 mg -depottabletteihin.

### *Yhteiskäyttö insuliinin kanssa*

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridin tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa. Samalla insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Jos potilas jo saa metformiinia ja insuliinia yhdessä, Metformin Medical Valley 750 mg- tai 1000 mg -depottablettien annoksen on vastattava metformiinitablettien vuorokausiannosta (depottablettien enimmäisannos 1 500 mg ja välittömästi vapauttavien tablettien enimmäisannos 2 000 mg) ilta-aterialla otettuna. Samalla insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden 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	Annoksen pienentämistä voidaan harkita 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
30–44	1 000 mg	

		enimmäisannoksesta.
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Koska tietoja ei ole käytettävissä, Metformin Medical Valley -depottabletteja ei pidä käyttää lapsille.

#### Antotapa

Metformin Medical Valley otetaan ruuan kanssa ja niellään kokonaisena vesilasillisen kera. Metformin Medical Valley otetaan ilta-aterialla kerran vuorokaudessa annosteltuna. Tabletteja ei pidä pureskella, jakaa osiin eikä murskata, sillä ne vapauttavat lääkeainetta hitaasti elimistöön. Tabletin pureskeleminen, jakaminen osiin tai murskaaminen voi vaikuttaa tähän prosessiin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys metformiinille 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
  - kuivuminen
  - vaikea infektio
  - sokki.
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten
  - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
  - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
  - sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

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

#### Maitohappoasidoosi

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

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

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa mahdollisesti äkillisesti 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 tyyppiöireita 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. Munuaisten vajaatoiminta on yleinen iäkkäillä potilailla, ja se voi olla oireeton (ks. kohta 4.5). Erityistä varovaisuutta on noudatettava tilanteissa, joissa munuaisten vajaatoiminta pahenee, esim. aloitettaessa hoito verenpaine-, nesteenpoisto- tai tulehduskipulääkkeillä.

#### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohapposidoosin 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.

#### Muut varotoimet

Kaikkien potilaiden on noudatettava edelleen ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu aina koko päivän ajalle. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukasti energiaa sisältävän ruokavalion noudattamista.

Diabetesta on seurattava säännöllisesti tavanomaisin laboratoriotutkimuksilla.

Metformiini saattaa pienentää B12-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa. B12-vitamiinin pitoisuuden pienenemisen riski kasvaa metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutokselle altistavia riskitekijöitä. Jos epäillään B12-vitamiinin puutosta (kuten anemia tai neuropatia), on seurattava B12-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa. Ajoittainen B12-vitamiinin pitoisuuksien seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas sietää sitä eikä vasta-aiheita ole. B12-vitamiinin puutukseen on annettava asianmukaista hoitoa vallitsevien hoitosuosittelujen mukaisesti.

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

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

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

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### *Alkoholi*

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin 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.

## Varoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat heikentää munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien 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 luontainen 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.

*Orgaaniset kationien kuljettajaproteiinit (OCT)*

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajaproteiinien substraatti. Metformiinin käyttö samanaikaisesti

- OCT1:n inhibiittorien (kuten verapamiili) kanssa saattaa vähentää metformiinin tehoa
- OCT1:n induktorien (kuten rifampisiini) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja tehoa
- OCT2:n inhibiittorien (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) kanssa saattaa vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta ja siten lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa
- sekä OCT1:n että OCT2:n inhibiittorien (kuten kritsotinibi ja olaparibi) kanssa saattaa vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

Varovaisuutta on siis noudatettava annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa etenkin, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, koska metformiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua. Tarvittaessa voidaan harkita metformiiniannoksen muuttamista, koska OCT:n inhibiittorit/induktorit 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 lapselle koituvien haitallisten seurausten riskiä.

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

Suuri määrä tietoa raskaana olevia naisia koskevasta rekisteripohjaisesta kohorttitutkimuksesta (yli 1 000 altistunutta tapausta) sekä julkaistu tutkimustieto (meta-analyysit, kliiniset tutkimukset ja rekisterit) eivät viittaa suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien riskiin tai toksisuuteen sikiölle tai vastasyntyneelle, kun tämä on altistunut metformiinille hedelmöityksen tai raskauden aikana.

Metformiinin vaikutuksesta kohdussa altistuneiden lasten pitkäaikaiseen painonkehitykseen on vain vähän näyttöä, eikä siitä voi tehdä varmoja johtopäätöksiä. Metformiini ei näytä vaikuttavan kohdussa altistuneiden lasten motoriseen ja sosiaaliseen kehitykseen 4 ikävuoteen asti. Tietoa pitkän ajan tuloksista on kuitenkin vain vähän.

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

### Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisillä ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Imetystä ei kuitenkaan suositella metformiinihoidon aikana, koska

käytettävissä on vain vähän tietoa. Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä huomioiden imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

#### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Metformin Medical Valley ei aiheuta hypoglykemiaa, joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen  $\geq 1/10$ , yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , melko harvinainen  $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ , harvinainen  $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ , hyvin harvinainen  $< 1/10\,000$ . Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).
	Yleinen	Pientynyt B12-vitamiinin pitoisuus / B12-vitamiinin puutos (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Yleinen	Makuhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa, ja ne häviävät yleensä itsestään. Myös annoksen hidas suurentaminen voi parantaa maha-suolikanavan siedettävyyttä.
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Yksittäisiä raportteja poikkeavista maksa-arvoista tai maksatulehduksesta, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja urtikaria.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon 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 edes 85 g:n metformiiniannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Metformiinin suuri yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BA02  
Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva lääkeaine, jolla on antihyperglykeeminen vaikutus sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

##### Vaikutusmekanismi

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

Metformiini vähentää hyperinsulinemiaa aterioiden välillä, ja yhdessä insuliinin kanssa käytettynä se 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 adenosinimonofosfaatin aktivoiman proteiinkinaasin (AMPK) aktivaattori ja lisää kaikenlaisien solukalvon glukoosinkuljettajien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

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

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiiniyhteydessä (29,8 tapausta / 1 000 potilasvuotta) verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään (43,3 tapausta / 1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$ , ja verrattuna

- pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään (40,1 tapausta / 1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 7,5 tapausta / 1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta / 1 000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
  - kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 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 käyttäneiden ryhmään (18,9 tapausta / 1 000 potilasvuotta),  $p = 0,021$
  - sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 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 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kun yksi 750 mg:n depottabletti otetaan ravitussa tilassa suun kautta, keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (960 ng/ml) saavutetaan keskimäärin 5,5 tunnissa (vaihteluväli 4–8,5 tuntia).

Kun yksi 1 000 mg:n depottabletti otetaan ravitussa tilassa suun kautta, keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (990 ng/ml) saavutetaan keskimäärin 5,5 tunnissa (vaihteluväli 4–8,5 tuntia).

Kun 1 000 mg otetaan ravitussa tilassa, AUC suurenee 25 % ( $C_{\max}$  pienenee 20 % ja  $T_{\max}$  pitenee hieman, noin 1 tunnin) verrattuna siihen, kun 1 000 mg otetaan tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuus on pienempi kuin plasman ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Veren puna solut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) asettuu välille 63–276 l.

### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisistä ei ole havaittu metaboliitteja.

### Eliminaatio

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

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan, ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa suurentuneisiin metformiinipitoisuuksiin plasmassa.

### Ominaispiirteet tietyissä potilasryhmissä

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti tietoa. Sen vuoksi ei voida luotettavasti arvioida systeemistä metformiinaltistusta tässä potilasryhmässä verrattuna henkilöihin,



joilla on normaali munuaisten toiminta. Tämän takia annosta tulee säätää kliinisen tehon ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*500 mg ja 700 mg*  
karmelloosinatrium (E468)  
mikrokiteinen selluloosa (E460)  
hypromelloosi (E464)  
kolloidinen, vedetön piidioksidi  
magnesiumstearaatti

*1 000 mg*  
kalsiumvetyfosfaatti  
karmelloosinatrium (E468)  
povidoni (E1201)  
kolloidinen, vedetön piidioksidi  
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 pakkauskoot**

500 mg, 750 mg: 30, 100, 105 tai 500 tablettia HDPE-purkissa, jossa on polypropeenikierrekorkki.  
1 000 mg: 30, 60, 100, 105 tai 500 tablettia HDPE-purkissa, jossa on polypropeenikierrekorkki.

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**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken  
Ruotsi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

500 mg: 41864  
750 mg: 41863  
1000 mg: 41862

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.04.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Medical Valley 500 mg depottabletter  
Metformin Medical Valley 750 mg depottabletter  
Metformin Medical Valley 1000 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg

Varje depottablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metformin.

750 mg

Varje depottablett innehåller 750 mg metforminhydroklorid motsvarande 585 mg metformin.

1 000 mg

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter

Metformin Medical Valley 500 mg är vita till benvita, runda tabletter, 12,3 mm i diameter, utan filmdragering, märkta med "16" på ena sidan och "C" på den andra sidan.

Metformin Medical Valley 750 mg är vita till benvita, kapselformade tabletter (19 x 9,5 mm), utan filmdragering, märkta med "15" på ena sidan och "C" på den andra sidan

Metformin Medical Valley 1000 mg är vita till benvita, kapselformade tabletter (22,5 x 10,5 mm) utan filmdragering, märkta med "14" på ena sidan och "C" på den 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 Medical Valley depottabletter kan användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesläkemedel 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 Metformin Medical Valley 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 Medical Valley 500 mg per dag (2 000 mg).

Dosökningar bör göras i steg om 500 mg var 10–15:e 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.

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

Metformin Medical Valley 750 mg och 1000 mg depottabletter är avsedda som underhållsbehandling för patienter som för närvarande behandlas med metformintabletter (förlängd eller omedelbar frisättning).

Dosen av Metformin Medical Valley 750 mg eller 1000 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 om dosen behöver justeras, baserat på mätning av blodsockernivån.

#### *Vid övergång från ett annat peroralt diabetesmedel*

Avsluta behandlingen med det andra medlet och starta titrering med Metformin Medical Valley 500 mg depottablett med den dos som anges ovan, innan övergång till Metformin Medical Valley 750 mg eller 1000 mg.

#### *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 Medical Valley 750 mg eller 1 000 mg depottabletter 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. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1 000 mg	

< 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).

### *Pediatrik population*

I avsaknad av tillgängliga data ska Metformin Medical Valley depottabletter inte användas av barn.

### Administreringssätt

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

Metformin Medical Valley ska tas med kvällsmåltiden när den administreras en gång per dygn. Tablettorna ska inte tuggas, delas eller krossas eftersom tablettorna har en långsam frisättning i kroppen. Att tugga, dela eller krossa tablettorna kan påverka detta förlopp.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot metformin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk pre-koma.
- 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.

Nedsatt njurfunktion är vanlig hos äldre och kan vara asymtomatisk (se avsnitt 4.5). Speciell försiktighet ska iaktas när nedsatt njurfunktion kan förvärras, till exempel vid start av behandling med blodtryckssänkande medel eller diuretika och vid start av behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID).

#### 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 bilddiagnostiken och inte återinsätts 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 energisåla 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 (såsom anemi eller neuropati) misstänks, 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 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 bilddiagnostiken och inte återinsätts 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 katjontransportörer (OCT)*

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2. Samtidig administration av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin.
- OCT-2-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 blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt genom graviditeten, för att minska risken för negativa hyperglykemirelaterade utfall för modern och barnet.

Metformin passerar över placentan i nivåer som kan vara lika höga som moderns koncentrationer. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 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, fast data på långtidsutfall är 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 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 Medical Valley 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

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.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Laktatacidos (se avsnitt 4.4).
	Vanliga	Minskning av/brist på vitamin B12 (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Smakförändringar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. En långsam ökning av dosen kan 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

#### 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 eller åtföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd 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, blodglukossänkande läkemedel, exkl. insuliner, 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 är ett 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 förbättrar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande delvis genom att öka insulinets verkan.

Metformin 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 gallsyraresorptionen. 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 viktnedgång.

Metformin är en aktivator av adenosinmonofosfatproteinkinasa (AMPK) och ökar transportkapaciteten av alla typer av membranglukostransportörer (GLUT).

#### 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 administrering av en peroral, enkeldos av 750 mg depottablett, tagen med föda, uppnås en topp i plasmakoncentration på ca 960 ng/ml, med ett medianvärde på 5,5 timmar (inom intervallet 4 till

8,5 timmar).

Efter administrering av en peroral, enkeldos av 1 000 mg depottablett, 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 administreras med föda ökar AUC med 25 % ( $C_{\max}$  minskar med 20 % och  $T_{\max}$  förlängs något med ca 1 timme) jämfört med 1 000 mg 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

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/toleransövervägande (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *500 mg och 750 mg*

karmellosnatrium (E468)  
mikrokristallin cellulosa (E460)  
hypromellos (E464)  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
magnesiumstearat

#### *1 000 mg*

kalciumpyrofosfat  
karmellosnatrium (E468)  
povidon (E1201)  
hypromellos (E464)  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
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, 750 mg: 30, 100, 105 eller 500 tabletter i HDPE-burk med skruvlock av polypropylen.  
1000 mg: 30, 60, 100, 105 eller 500 tabletter i HDPE-burk med skruvlock av polypropylen.

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**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Sverige

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

500 mg: 41864  
750 mg: 41863  
1000 mg: 41862

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

Datum för det första godkännandet:

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

19.04.2023