

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin STADA 750 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 750 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 584,907 mg:aa metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, toisella puolella tablettia kaiverrus ”750”, toinen puoli on sileä. Tabletti on noin 20,0 mm pitkä ja 9,6 mm leveä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (aikuistyyppin diabetes) hoito, varsinkin kun potilas on ylipainoinen eikä saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Metformin Stada -depottabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

On osoitettu, että lihavien tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuispotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensisijaisesti metformiinilla ruokavaliohoidon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Yksin tyypin 2 diabeteksen hoitoon sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa

- Metformin Stada 750 mg on tarkoitettu potilaille, joita jo hoidetaan metformiinilla (depottableteilla tai välittömästi lääkeainetta vapauttavilla tableteilla).
- Metformin Stada 750 mg -valmisteen annoksen on vastattava depottablettien tai välittömästi lääkeainetta vapauttavien metformiinitablettien vuorokausiannosta; enimmäisannos on 1 500 mg iltaterian yhteydessä.
- Metformin Stada 750 mg -annoksen riittävyyden tarkistamista suositellaan 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella.
- Jos suunnitellaan siirtymistä toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä Metformin Stada -valmisteseen, hoito on aloitettava 500 mg:n valmisteella ennen siirtymistä 750 mg:n vahvuuteen.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi.

Potilaille, joita jo hoidetaan metformiinin ja insuliinin yhdistelmällä, Metformin Stada 750 mg -valmisteen annoksen on vastattava välittömästi metformiinia vapauttavien tablettien vuorokausiannosta; enimmäisannos on 1 500 mg ilta-aterian yhteydessä. Samalla insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Iäkkäät potilaat

Koska iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta saattaa olla heikentynyt, metformiinin annostus on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on 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	Muuta huomioon otettavaa
60–89	2 000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45–59	2 000 mg	Maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat tekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
30–44	1 000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

Pediatriset potilaat

Koska tietoja ei ole saatavilla, metformiinihydroklorididepottabletteja ei saa käyttää lasten hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

Metformin Stada -depottabletit otetaan ilta-aterian yhteydessä.

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

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.
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

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

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

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa mahdollisesti akuutisti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpaine- ja 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 kehittyä 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.

Lääkärin on kerrottava potilaille maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2.

Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydämen toiminta

Hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, metformiinia voidaan käyttää, kun sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti.

Metformiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on akuutti ja epästabili sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

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 aikaisintaan 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Muuta huomioon otettavaa

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

Diabetesta on seurattava säännöllisesti tavanomaisin laboratoriotestein.

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 siedetty, 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 oraalistien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 aikaisintaan 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Lääkevalmisteet, joilla on hyperglykeeminen vaikutus (esim. systeemiset ja paikalliset glukokortikoidit ja sympatomimeetit)

Veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Metformiinin annostusta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

Orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT)

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajaproteiinien substraatti.

Metformiinin ottaminen samanaikaisesti

- OCT1:n inhibiittorien (kuten verapamiili) kanssa saattaa vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:n induktorien (kuten rifampisiini) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2:n inhibiittorien (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) kanssa saattaa vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta

- sekä OCT1:n ja OCT2:n inhibiittorien (kuten kritsotinibi ja olaparibi) kanssa saattaa 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:n inhibiittorit/induktorit voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hallitsematon hyperglykemia hedelmöityksen ja raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnyttäisten 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 synnyttäisten 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 erittyi ihmisen rintamaitoon. Naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei rintaruokintaa suositella metformiinihoidon aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksinään käytettynä metformiinihoito ei aiheuta liiallista verensokerin laskua (hypoglykemiaa), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduissa tiedoissa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiini-depottableteilla hoidetuilla potilailla ilmoitetut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja

vaikasteeltaan samanlaisia kuin metformiinia välittömästi vapauttavilla tableteilla hoidetuilla potilailla.

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään. Annoksen hidas suurentaminen on suositeltavaa näiden haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihydroklorididepottablettien käytön yhteydessä. Esintymistiheydet määritellään 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 esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen:

- Alentunut B12-vitamiinitaso/puutos (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinainen:

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleinen:

- Makuhäiriö.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen:

- Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä haittavaikutukset esiintyvät useimmiten hoidon alussa ja paranevat useimmissa tapauksissa itsestään. Ruoansulatuskanavan oireiden välttämiseksi suositellaan myös annoksen suurentamista asteittain.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen:

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

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin harvinainen:

- Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina, urtikaria.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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. Suuri yliannos tai muut samanaikaiset metformiiniin liittyvät riskitekijät

voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja. Biguanidit, ATC-koodi: A10BA02

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Vaikutusmekanismi

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- vähentämällä maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia
- lisäämällä lihaksissa insuliinierkkyyttä, ja parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja käyttöä
- ja hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikenlaisien solukalvolla esiintyvien glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta verensokeripitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkä- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: välittömästi vapautuva metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien pitoisuutta. Samanlaista vaikutusta ei ole osoitettu depotmuotoisella valmisteella, mahdollisesti iltanannon takia, ja triglyseridipitoisuuden suurenemista voi ilmetä.

Kliininen teho:

Prospektiivinen satunnaistettu tutkimus (UKPDS) osoitti verensokerin intensiivisen alentamisen pitkäkestoisen hyödyn ylipainoisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuispotilailla, joita hoidettiin ensimmäisenä hoitovaihtoehtona välittömästi metformiinia vapauttavilla tableteilla ruokavalioidon epäonnistuttua.

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut,

- kaikkien diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta / 1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapausta / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$.
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä todettiin 7,5 tapausta / 1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$.
- mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemantapausten 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 ainoana

lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin (18,9 tapausta / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$.

- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä todettiin 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 tiettyjen tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

750 mg:n metformiinihydroklorididepottableteilla suun kautta annetun 1 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen saavutettu keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 1 193 ng/ml, ja sen saavuttamisajan mediaani on 5 tuntia (vaihteluväli 4–12 tuntia).

750 mg:n metformiinihydroklorididepottabletin todettiin olevan bioekvivalentti 500 mg:n metformiinihydroklorididepottabletin kanssa C_{max} - ja AUC-arvojen suhteen terveillä tutkittavilla, jotka saivat 1 500 mg:n annoksen ja jotka olivat joko syöneet tai paastonneet.

Välittömästi lääkeainetta vapauttavan valmisteen tavoin vakaan tilan C_{max} ja AUC eivät suurene suhteessa annettuun annokseen. Metformiini-depottableteilla annetun 2 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen AUC on samankaltainen kuin mitä on havaittu kahdesti vuorokaudessa annettavan, välittömästi lääkeainetta vapauttavan 1 000 mg:n metformiinitabletin jälkeen.

Metformiini-depottablettien C_{max} - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu vastaa välittömästi metformiinia vapauttavilla tableteilla havaittua.

Kun aterian jälkeen annettiin kaksi 500 mg:n metformiini-depottablettia, AUC suureni noin 70 % (C_{max} suureni 18 % ja T_{max} piteni hieman noin 1 tunnilla) verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan.

Aterian koostumus ei juuri muuta depottablettina annetun metformiinin keskimääräistä imeytymistä.

Depottabletteina toistuvasti annetun metformiinin (enintään 2 000 mg) ei havaittu kumuloituvan elimistöön.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneeseen metformiini-pitoisuuteen.

Ominaispiirteet tietyissä potilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on niukasti. 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).

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

Povidoni K-90F
Piidioksidi, kolloidinen vedetön
Karboksimetyyliselluloosanatrium 2 500–3 500 mPa.s
Hypromelloosi 100 000 cps
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Depottabletit on pakattu läpipainopakkauksiin [kova PVC-kalvo, jossa pinnoitteena PVdC 90 gsm Pharma Grade (Clear), ja alumiinifolio], joissa on 30, 60 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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(T)

38736

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin STADA 750 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 750 mg metforminhydroklorid motsvarande 584,907 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vita till benvita, kapselformade, bikonvexa tabletter, präglade med ”750” på ena sidan och släta på andra sidan. Tabletterna är cirka 20,0 mm långa och 9,6 mm breda.

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 Stada depottabletter kan användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala antidiabetesmedel eller med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har visats hos överviktiga vuxna patienter med typ 2 diabetes som behandlades 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 vid diabetes mellitus typ 2 och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

- Metformin Stada 750 mg är avsett för patienter som för närvarande behandlas med metformintabletter (förlängd eller omedelbar frisättning).
- Dosen av Metformin Stada 750 mg ska motsvara dygnsdosen av metformintabletter (förlängd eller omedelbar frisättning), upp till maximalt 1 500 mg och tas tillsammans med kvällsmåltid.
- Efter 10 till 15 dagar rekommenderas att kontrollera om dosen av Metformin Stada 750 mg behöver justeras, baserat på mätning av blodsockernivån.
- Vid övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel bör titreringen starta med 500 mg före byte till 750 mg.

Kombination med insulin

Metforminhydroklorid och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll.

För patienter som redan behandlats med metformin och insulin i kombinationsterapi bör dosen av Metformin Stada 750 mg motsvara dygnsdosen av metformintabletter med omedelbar frisättning upp

till högst 1 500 mg och tas tillsammans med kvällsmåltid, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

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).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metforminnehållande 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 före behandlingsstart med metformin. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrisk population

I avsaknad av tillgängliga data ska metforminhydroklorid depottabletter inte användas av barn.

Administreringssätt

Oral användning.

Metformin Stada depottabletter ska tas med kvällsmåltiden.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De ska inte tuggas eller krossas.

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
- 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

Laktatacidos

Laktatacidos, 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 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 dypné, 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.

Läkare bör uppmärksamma patienterna på risken för och symtomen på laktatacidos.

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 laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken 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 energisnåla dieter.

Sedvanliga laboratorietester 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 inte hypoglykemi men försiktighet bör iaktas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

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

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och 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

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 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 blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt genom 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 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 feto-/neonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen 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 bröstmjolk. 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 honrättor 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 och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

I data efter marknadsföring och i kontrollerade kliniska studier var de rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med metformindepottabletter liknande till sin natur och svårighetsgrad som de som rapporterades hos patienter som behandlades med metformin tabletter med omedelbar frisättning.

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall. Långsamma dosökningar rekommenderas för att undvika dessa biverkningar.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metforminhydroklorid depottabletter. Frekvenserna är indelade på följande sätt: mycket vanliga > 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.

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:

- smakförändringar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

- gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor och aptitförlust. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall. 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 utsättning 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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhydrokloriddoser 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: Blodglukossänkande medel, exkl insulin. Biguanidderivat, ATC-kod: A10BA02

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

Verkningsmekanism

Metformin kan verka via 3 verkningsmekanismer:

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

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogen syntetas.

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

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier är den huvudsakliga icke-glykemiska effekten av metformin antingen en stabil kroppsvikt eller måttlig viktminskning.

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts med metformin med omedelbar frisättning hos människa oberoende av dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade, medellånga eller långsiktiga kliniska undersökningar. Metformin med omedelbar frisättning reducerar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån. En liknande verkan har inte visats med depotformuleringen, möjligen på grund av administrering på kvällen, och en ökning av triglycerider kan förekomma.

Klinisk effekt och säkerhet

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten under lång tid av intensiv blodsockerkontroll hos överviktiga vuxna med typ 2 diabetes som behandlades med metformin med omedelbar frisättning som förstahandsval efter misslyckande av diet.

Analysen 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/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 1 500 mg metforminhydroklorid depottablett 750 mg uppnås en genomsnittlig maximal plasmakoncentration på 1 193 ng/ml med ett medianvärde på 5 timmar och ett intervall på 4 till 12 timmar.

Metforminhydroklorid depottablett 750 mg visade sig vara bioekvivalent med metforminhydroklorid depottablett 500 mg vid en dos på 1 500 mg med avseende på C_{max} och AUC hos friska och fastande personer.

Vid steady state, i likhet med formuleringen för omedelbar frisättning, ökar inte C_{max} och AUC proportionellt mot den administrerade dosen. AUC efter en peroral enkeldos av 2 000 mg metformindepottabletter liknar den som observerats efter administrering av 1 000 mg metformin tabletter med omedelbar frisättning två gånger dagligen.

Variabilitet mellan individer av C_{\max} och AUC för metformindepottabletter är jämförbar med den som observerats med metformin tabletter med omedelbar frisättning.

När två 500 mg metformindepottabletter administrerades efter en måltid ökade AUC med cirka 70 % (C_{\max} ökade med 18 % och T_{\max} något förlängt med cirka 1 timme) jämfört med fasta.

Genomsnittlig absorption av metformin från depotformuleringen förändras nästan inte av måltidens sammansättning.

Ingen ackumulering observeras efter upprepade administrering av metformindepottabletter upp till 2 000 mg.

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 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 minskar 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/-toleransöversvägande (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

Povidon K-90F
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Karmellosnatrium 2 500–3 500 mPa.s
Hypromellos 100 000 cps
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottablettorna finns tillgängliga i blister [styv PVC-film, belagd med PVdC 90gsm Pharma Grade (Clear) och aluminiumfolie] som 30, 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38736

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.9.2022