

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Sandoz 500 mg depottabletit
Metformin Sandoz 750 mg depottabletit
Metformin Sandoz 1000 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metformin Sandoz 500 mg depottabletit:
Yksi tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 390 mg:aa metformiinia.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletit:
Yksi tabletti sisältää 750 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 585 mg:aa metformiinia.

Metformin Sandoz 1000 mg depottabletit:
Yksi tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 780 mg:aa metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Metformin Sandoz 500 mg depottabletit:
Luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.
Koko noin 15 mm x 8,5 mm.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletit:
Luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.
Koko noin 19,1 mm x 9,3 mm.

Metformin Sandoz 1000 mg depottabletit:
Luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.
Koko noin 20,4 mm x 9,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (diabetes mellituksen) hoito aikuisilla, etenkin ylipainoisilla potilailla, kun pelkän ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa.
Metformin Sandoz -valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä 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)

Tyyppin 2 diabeteksen hoitoon ainoana lääkkeenä ja yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa:

Tavallinen aloitusannos on yksi tabletti Metformin Sandoz 500 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa.

Annos on tarkistettava 10–15 vuorokauden kuluttua veren glukoosipitoisuusmittausten perusteella. Gastrointestinaalinen siedettävyyden saattaa parantua, jos annosta suurennetaan hitaasti. Suurin suositeltu annos on 4 tablettia vuorokaudessa.

Annosta suurennetaan 10–15 vuorokauden välein 500 mg kerrallaan enintään 2000 mg:aan vuorokaudessa. Kerta-annos otetaan ilta-aterian yhteydessä. Jos glukoositasapainoa ei saavuteta kerran vuorokaudessa otettavalla 2000 mg:n Metformin Sandoz -annoksella, annostukseksi on harkittava 1000 mg:aa Metformin Sandoz -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa. Molemmat annokset otetaan aterian yhteydessä: toinen aamiaisella ja toinen ilta-aterialla. Jos glukoositasapainoa ei edelleenkaan saavuteta, potilas voi siirtyä käyttämään tavanomaisia metformiinitabletteja enimmäisannoksella 3000 mg vuorokaudessa.

Jos potilas jo käyttää metformiinitabletteja, Metformin Sandoz -valmisteen aloitusannoksen on vastattava metformiinia välittömästi vapauttavien tablettien vuorokausiannosta. Jos potilaan metformiiniannos on suurempi kuin 2000 mg vuorokaudessa, siirtymistä Metformin Sandoz -valmisteseen ei suositella.

Jos potilas siirtyy toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä metformiiniin, aiempi hoito lopetetaan, ja Metformin Sandoz -hoito aloitetaan edellä esitetyllä annoksella.

Metformin Sandoz 750 mg ja Metformin Sandoz 1000 mg on tarkoitettu potilaille, jotka jo käyttävät metformiinitabletteja (depottabletteja tai välittömästi lääkeainetta vapauttavia tabletteja).

Metformin Sandoz 750 mg- tai Metformin Sandoz 1000 mg -valmisteen vuorokausiannoksen on vastattava metformiinitablettien (depottablettien tai välittömästi lääkeainetta vapauttavien tablettien) vuorokausiannosta. Metformin Sandoz 750 mg -valmisteen enimmäisannos on 1500 mg ja Metformin Sandoz 1000 mg -valmisteen enimmäisannos on 2000 mg. Annos otetaan ilta-aterian yhteydessä.

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman veren glukoositasapainon saavuttamiseksi. Tavallinen Metformin Sandoz -aloitusannos on yksi 500 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa; insuliiniannosta muutetaan veren glukoosipitoisuusmittausten perusteella.

Jos potilas jo käyttää metformiinia ja insuliinia yhdessä, Metformin Sandoz 750 mg- tai Metformin Sandoz 1000 mg -valmisteen vuorokausiannoksen on vastattava metformiinitablettien vuorokausiannosta. Metformin Sandoz 750 mg -valmisteen enimmäisannos on 1500 mg ja Metformin Sandoz 1000 mg -valmisteen enimmäisannos on 2000 mg. Annos otetaan ilta-aterian yhteydessä. Insuliiniannosta muutetaan veren glukoosipitoisuusmittausten perusteella.

Iäkkäät

Koska iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta saattaa olla heikentynyt, metformiiniannosta on muutettava munuaistoiminnan mukaan. Munuaistoiminnan säännöllinen arviointi 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 huomioitavaa
60–89	2000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45–59	2000 mg	Maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat tekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

Pediatriset potilaat

Koska tietoja ei ole saatavilla, Metformin Sandoz -valmistetta ei pidä käyttää lapsipotilaiden hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletteja ei saa pureskella, pilkkoa eikä murskata; ne niellään kokonaisina vesilasillisen kera.

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, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim.
 - nestehukka
 - vaikea infektio
 - sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti jos kyseessä on akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim.
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - sokki
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Maitohappoasidoosi

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

Jos potilaalla on nestehukka (esim. vaikean ripulin tai oksentelun, kuumeen tai vähentyneen nesteensaannin yhteydessä), metformiinin käyttö on tauotettava, ja potilaan on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Metformiinihoitoa saavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, kun aloitetaan hoito lääkevalmisteella, joka voi akuutisti heikentää munuaistoimintaa (esim. verenpainelääkkeet, diureetit ja tulehduskipulääkkeet). Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkäkestoinen paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai heitä hoitaville henkilöille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään maitohappoasidoosin 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 hoito on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydäntoiminta

Hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Jos potilaalla 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 aiheuttaa metformiinin kumuloitumista ja maitohappoasidoosin riskin suurenemista. Metformiinihoito on keskeytettävä ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Leikkaushoito

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

Muut varotoimet

Kaikkien potilaiden on noudatettava edelleen ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakautuu tasaisesti koko päivän ajalle. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäkalorisen ruokavalion noudattamista.

Diabetesta on seurattava säännöllisesti tavanomaisin laboratoriotutkimuksin.

Metformiini saattaa pienentää seerumin B₁₂-vitamiinipitoisuutta. B₁₂-vitamiinipitoisuuden pienenemisen riski suurenee metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B₁₂-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Jos on syytä epäillä B₁₂-vitamiinin puutosta

(esim. anemian tai neuropatian yhteydessä), seerumin B₁₂-vitamiinipitoisuutta on seurattava. B₁₂-vitamiinipitoisuuden säännöllinen seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B₁₂-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa jatketaan niin kauan, kun potilas sietää sitä eikä vasta-aiheita ole. B₁₂-vitamiinin puutokseen annetaan asianmukaista korjaavaa hoitoa vallitsevien kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Metformiini ei ainoana lääkkeenä käytettynä aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun metformiinia käytetään yhdessä insuliinin tai muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai glinidien) kanssa.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

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

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on keskeytettävä ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen 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 heikentää munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia lääkevalmisteita 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 sekä sympatomimeetit)

Veren glukoosipitoisuutta voi olla tarpeen seurata tiheästi erityisesti hoidon alussa. Tarvittaessa metformiiniannosta muutetaan kyseisen lääkeshoidon aikana ja sen päättyessä.

Orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT)

Metformiini on sekä OCT1- että OCT2-kuljettajaproteiinien substraatti.

Metformiinin samanaikainen käyttö

- OCT1:n estäjien (kuten verapamiilin) kanssa saattaa heikentää metformiinin tehoa.
- OCT1:n indusorien (kuten rifampisiinin) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä maha-suolikanavasta ja voimistaa metformiinin tehoa.
- OCT2:n estäjien (kuten simetidiinin, dolutegraviirin, ranolatsiinin, trimetopriimin, vandetanibin ja isavukonatsolin) kanssa saattaa vähentää metformiinin munuaisteitse tapahtuvaa eliminaatiota ja näin suurentaa metformiinin pitoisuutta plasmassa.
- sekä OCT1:n että OCT2:n estäjien (kuten kritsotinibin ja olaparibin) kanssa saattaa vaikuttaa metformiinin tehoon ja munuaisteitse tapahtuvaan eliminaatioon.

Varovaisuutta on siis noudatettava (etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla), jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti metformiinin kanssa, sillä metformiinin pitoisuudet

plasmassa voivat suurentua. Tarvittaessa voidaan harkita metformiiniannoksen muuttamista, sillä OCT:n estäjät/indusorit voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hallitsematon hyperglykemia ennen hedelmöitystä ja raskauden aikana on yhteydessä kehityshäiriöiden, keskenmenon, raskauden aiheuttaman hypertension, raskausmyrkytyksen ja perinataalikuolleisuuden riskin suurenemiseen. On tärkeää pitää veren glukoosiarvot mahdollisimman pieninä ja lähellä viitealuetta koko raskauden ajan, jotta hyperglykemiasta äidille ja lapselle koituvien haitallisten seurausten riski pienenee.

Laajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) tutkimuskohortista, joka perustuu rekisteritietoihin sekä julkaistuihin tietoihin (meta-analyyseihin, kliinisiin tutkimuksiin ja rekistereihin), eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen eivätkä fetaaliseen eivätkä neonataaliseen toksisuuteen ennen hedelmöitystä tapahtuvan ja/tai raskauden aikaisen metformiini-*altistuksen* jälkeen.

Näyttö metformiinin vaikutuksesta kohdussa altistuneiden lasten pitkän aikavälin painonkehitykseen on rajallista eikä riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Metformiini ei näytä vaikuttavan kohdussa altistuneiden lasten motoriseen ja sosiaaliseen kehitykseen enintään 4-vuotiailla lapsilla. Tietoa pitkän aikavälin tuloksista on kuitenkin rajallisesti.

Metformiinia voidaan harkita käyttöön insuliinin lisänä tai insuliinin sijasta raskauden aikana ja ennen hedelmöitystä, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla vastasyntyneillä tai imeväisillä ei havaittu haittavaikutuksia. Imetystä ei kuitenkaan suositella metformiinihoidon aikana, koska tietoja on saatavilla vain vähän. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja lapsen mahdollinen haittavaikutusriski.

Hedelmällisyys

Metformiinilla ei ollut vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin enintään annoksella 600 mg/kg/vrk, joka on kehon pinta-alavertailun perusteella noin kolminkertainen annos ihmisen suurimpaan suositeltuun vuorokausiannokseen verrattuna.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metformiini ei ainoana lääkkeenä käytettynä aiheuta hypoglykemiaa, joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemiariskistä, jos metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden, insuliinin tai glinidien) kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumat, joita metformiini-depottableteilla hoidetuilla potilailla ilmoitettiin markkinoille tulon jälkeen ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin metformiinia välittömästi vapauttavilla tableteilla hoidetuilla potilailla.

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Useimmiten ne häviävät itsestään.

Alla mainittuja haittavaikutuksia voi esiintyä Metformin Sandoz -hoidon yhteydessä.

Esiintymistiheydet 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 ($< 1/10\ 000$).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty niiden vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset

- B₁₂-vitamiinipitoisuuden pieneneminen tai B₁₂-vitamiinin puutos (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinaiset

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleiset

- Makuastin häiriöt.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset

- Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon aloitusvaiheessa, ja ne häviävät useimmiten itsestään. Näiden haittavaikutusten ehkäisemiseksi suositellaan metformiinin ottoa aterian yhteydessä tai aterian jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset

- Yksittäisiä ilmoituksia poikkeavista maksan toimintakokeiden tuloksista tai maksatulehduksista, jotka korjaantuivat metformiinin käytön lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin harvinaiset

- Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja nokkosihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää 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 havaittu enintään 85 g:n metformiiniannoksilla. Näillä annoksilla on kuitenkin esiintynyt maitohappoasidoosia. Suuri metformiiniyliannostus tai samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Laktaatin ja metformiinin eliminaatio onnistuu tehokkaimmin hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BA02

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, jonka antihyperglykeeminen vaikutus kohdistuu sekä basaalisin että aterianjälkeisiin plasman glukoosiarvoihin. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Vaikutusmekanismi

Metformiinilla on 3 mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukoosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät
- lihasten insuliiniherkkyys paranee, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja käyttöä perifeerisissä kudoksissa
- glukoosin imeytyminen suolesta hidastuu.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasientsyymiin.

Metformiini suurentaa kaikentyyppisten solukalvon glukoosinkuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa merkittävin metformiinin käyttöön liittyvä ei-glykeeminen vaikutus oli se, että käyttäjien paino joko pysyi ennallaan tai laski lievästi.

Välittömästi vapautuvalla metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidiaineenvaihduntaan. Vaikutus ei riipu glukoosiarvoihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä on todettu hoitoannoksia käytettäessä kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa välittömästi vapautuva metformiini on alentanut kokonaiskolesteroli- ja LDL- ja triglyseridiarvoja. Depotmuotoisella valmisteella ei ole todettu samanlaista vaikutusta (mahdollisesti ilta-annon takia), ja triglyseridipitoisuuden suurenemista voi esiintyä.

Kliininen teho

Tyypin 2 diabeteksen hoito

Glukoositasapainon tiukan hallinnan pitkäaikaishyödyt ylipainoisten, tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa on vahvistettu prospektiivisessa, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Tutkimuksessa potilaat saivat välittömästi vapautuvaa metformiinia ensilinjan hoitona ruokavaliohoidon epäonnistumisen jälkeen. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavaliohoidon epäonnistuttua, tulosten analyysissä todettiin seuraavaa:

- Minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) verrattuna pelkän ruokavaliohoidon ryhmään (43,3 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta; $p = 0,0023$) ja verrattuna sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmien yhdistettyihin tuloksiin (40,1 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta; $p = 0,0034$).
- Diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiiniryhmässä todettiin 7,5 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta ja pelkän ruokavaliohoidon ryhmässä 12,7 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta ($p = 0,017$).

- Mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiiniyryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) verrattuna pelkän ruokavalioidon ryhmään (20,6 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta; $p = 0,011$) ja verrattuna sulfonyyliurea- tai insuliinimonoterapiaryhmien yhdistettyihin tuloksiin (18,9 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta; $p = 0,021$).
- Sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä todettiin 11 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta ja pelkän ruokavalioidon ryhmässä 18 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Metformiinin kliinistä hyötyä ei ole osoitettu, kun sitä on käytetty toisen linjan hoitona yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Metformiinin ja insuliinin yhdistelmää on annettu valikoiduille tyyppin 1 diabetesta sairastaville potilaille, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole virallisesti vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun depottablettiannoksen jälkeen metformiinin imeytyminen on merkittävästi hitaampaa kuin metformiinia välittömästi vapauttavien tablettien oton jälkeen: depottablettien jälkeinen T_{max} on 7 tuntia ja metformiinia välittömästi vapauttavien tablettien jälkeinen T_{max} on 2,5 tuntia.

Vakaan tilan C_{max} ja AUC eivät suurene suhteessa annettuun annokseen käytettäessä depotvalmistetta, kuten eivät myöskään käytettäessä metformiinia välittömästi vapauttavaa valmistemuotoa. Kun 2000 mg:n metformiinikerta-annos annetaan suun kautta depottabletteina, AUC on samaa luokkaa kuin silloin, kun 1000 mg metformiinia annetaan kahdesti vuorokaudessa lääkeainetta välittömästi vapauttavina tabletteina.

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

Kun depottabletti annetaan tyhjään mahaan, AUC on 30 % pienempi (C_{max} ja T_{max} eivät muutu).

Aterian koostumus ei juuri muuta depottabletteina annetun metformiinin keskimääräistä imeytymistä.

Kun metformiinia annetaan toistuvasti enintään 2000 mg:n depottablettiannoksina, kumuloidumista ei havaita.

Kun 1500 mg:n metformiinikerta-annos annetaan suun kautta 750 mg:n depottabletteina, plasman huippupitoisuuden keskiarvo on 1193 ng/ml ja se saavutetaan 4–12 tunnin kuluttua (mediaaniaika 5 tuntia).

750 mg:n metformiinidepottabletit osoittautuivat C_{max} - ja AUC-arvojen suhteen bioekvivalenteiksi 500 mg:n metformiinidepottablettien kanssa, kun 1500 mg:n annos annettiin terveille henkilöille ruoan jälkeen tai tyhjään mahaan.

Kun yksi 1000 mg:n metformiinidepottabletti annetaan suun kautta ruoan jälkeen, plasman huippupitoisuuden keskiarvo on 1 214 ng/ml ja se saavutetaan 4–10 tunnin kuluttua (mediaaniaika 5 tuntia).

1000 mg:n metformiinidepottabletit osoittautuivat C_{max} - ja AUC-arvojen suhteen bioekvivalenteiksi 500 mg:n metformiinidepottablettien kanssa, kun 1000 mg:n annos annettiin terveille henkilöille ruoan jälkeen tai tyhjään mahaan.

Kun 1000 mg:n depottabletti annetaan ruoan jälkeen, AUC suurenee 77 % (C_{\max} suurenee 26 % ja T_{\max} pitenee hieman, noin 1 tunnilla).

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksettömän vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, ja molemmat saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumisaitio. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että se sekä suodattuu glomeruluksista että erittyy tubuluksissa. Suun kautta otetun annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Jos munuaistoiminta heikkenee, metformiinin munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan, jolloin eliminaation puoliintumisaika pitenee ja plasman metformiinipitoisuudet suurenevät.

Ominaisuudet erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on niukasti. Saatavilla olevan tiedon pohjalta ei voida luotettavasti arvioida näiden potilaiden systeemistä metformiinialtistusta verrattuna henkilöihin, joilla munuaisten toiminta on normaalia. Tästä johtuen annosmuutokset on perustettava kliinisen tehon ja siedettävyyteen (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

Tabletin ydin:

Steariinihappo

Shellakka

Povidoni (Kollidon 30)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi

Hydroksipropyyliseelluloosa

Titaanidioksidi (E171)

Propyleeniglykoli

Makrogoli 6000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus ja purkki: 3 vuotta

Purkki: 4 kuukautta ensimmäisestä avaamisesta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 30, 60 ja 100 tablettia.

HDPE-purkki, jossa PP-turvasuljin
Metformin Sandoz 500 mg ja 1000 mg depottabletit
Pakkauskoot: 30, 60, 100 ja 120 tablettia.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletit
Pakkauskoot: 30, 60 ja 120 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38876, 38877, 38878

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.09.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Sandoz 500 mg depottabletter
Metformin Sandoz 750 mg depottabletter
Metformin Sandoz 1000 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metformin Sandoz 500 mg depottabletter:
Varje tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metformin.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletter:
Varje tablett innehåller 750 mg metforminhydroklorid motsvarande 585 mg metformin.

Metformin Sandoz 1000 mg depottabletter:
Varje tablett innehåller 1000 mg metforminhydroklorid motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Metformin Sandoz 500 mg depottabletter:
Benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.
Tablettstorlek: ca 15 mm x 8,5 mm.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletter:
Benvita, kapselformade filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.
Tablettstorlek: ca 19,1 mm x 9,3 mm.

Metformin Sandoz 1000 mg depottabletter:
Benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.
Tablettstorlek: ca 20,4 mm x 9,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2, särskilt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll. Metformin Sandoz kan användas antingen som monoterapi, i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Monoterapi vid diabetes mellitus typ 2 eller i kombination med andra perorala diabetesmedel:

Vanlig startdos är en tablett av Metformin Sandoz 500 mg en gång dagligen.

Efter 10 till 15 dagar ska dosen anpassas baserat på blodsockermätningar. En långsam dosökning kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Den högsta rekommenderade dosen är 4 tabletter dagligen.

Dosökningar ska göras i steg om 500 mg var 10:e till 15:e dag, upp till högst 2000 mg en gång dagligen med kvällsmåltiden. Om glykemisk kontroll inte uppnås med Metformin Sandoz 2000 mg en gång dagligen ska Metformin Sandoz 1000 mg två gånger dagligen övervägas, båda doserna med mat vid frukosten och kvällsmåltiden. Om glykemisk kontroll fortfarande inte uppnås kan patienten överföras till metformintabletter av standardtyp med en högsta dos på 3000 mg dagligen.

Hos patienter som redan behandlas med metformintabletter ska startdosen av Metformin Sandoz motsvara den dagliga dosen av metformin med tabletter med omedelbar frisättning. Hos patienter som behandlas med metformin vid en dos över 2000 mg dagligen rekommenderas inte byte till Metformin Sandoz.

Om övergång från ett annat peroralt diabetesmedel planeras: Avbryt behandlingen med det andra läkemedlet och starta behandlingen med Metformin Sandoz med den dos som anges ovan.

Metformin Sandoz 750 mg och Metformin Sandoz 1000 mg är avsedda för patienter som redan behandlas med metformintabletter (depottabletter eller tabletter med omedelbar frisättning).

Dosen Metformin Sandoz 750 mg eller Metformin Sandoz 1000 mg ska motsvara den dagliga dosen metformintabletter (depottabletter eller tabletter med omedelbar frisättning) upp till en högsta dos på 1500 mg respektive 2000 mg, som tas med kvällsmåltiden.

Kombination med insulin

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. Vanlig startdos av Metformin Sandoz är en 500 mg tablett dagligen, medan insulindosen anpassas baserat på blodsockermätningar.

För patienter som redan behandlas med metformin och insulin som kombinationsbehandling ska dosen av Metformin Sandoz 750 mg eller Metformin Sandoz 1000 mg motsvara den dagliga dosen metformintabletter upp till högst 1500 mg respektive 2000 mg, som tas med kvällsmåltiden, medan insulindosen anpassas baserat på blodsockermätningar.

Äldre

På grund av risken för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter ska metformindosen anpassas efter njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

GFR ska 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	Fler överväganden
60-89	2000 mg	Dossänkningar kan övervägas i förhållande till försämring av njurfunktionen.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska beaktas innan man överväger att inleda behandling med metformin. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30-44	1000 mg	

<30	-	Metformin är kontraindicerat.
-----	---	-------------------------------

Pediatrisk population

Då data saknas ska Metformin Sandoz inte användas till barn.

Administreringssätt

Tas via munnen.

Tabletterna ska inte tuggas, delas eller krossas utan ska tas hela med ett glas vatten.

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 prekoma.
- Svår njursvikt (GFR < 30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering
 - svår infektion
 - chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrad kronisk sjukdom), 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 metformin sättas ut tillfälligt och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Behandling med läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande medel, diuretika och NSAID-preparat) ska inledas med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, leversvikt, otillräckligt kontrollerad diabetes, 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 vårdare 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 sättas ut 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 bildiagnostikundersökningen och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efter undersökningen, förutsatt att njurfunktionen har visats vara stabil vid en förnyad bedömning, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Kirurgi

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte sättas in förrän tidigast 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har visats vara stabil vid en förnyad bedömning.

Övriga försiktighetsåtgärder

Alla patienter ska fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter ska fortsätta sina energisnåla dieter.

Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes ska göras regelbundet.

Metformin kan sänka serumnivåerna av vitamin B12. Risken för låga nivåer av vitamin B12 ökar med ökande metformindos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka brist på vitamin B12. Vid misstanke om B12-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B12 övervakas. Periodisk övervakning av vitamin B12 kan krävas hos patienter med riskfaktorer för vitamin B12-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad och lämplig korrigerande behandling av vitamin B12-brist ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

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

Rester av tablethöljen kan finnas i avföringen. Patienterna ska informeras om att detta är normalt.

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 bildiagnostikundersökningen och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efter undersökningen, förutsatt att njurfunktionen har visats vara stabil vid en förnyad bedömning, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver varningar och försiktighet

Vissa läkemedel kan inverka negativt på njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-preparat, 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 som har en inneboende hyperglykemisk verkan (t.ex. glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika).

Tätare kontroller av patientens blodsockernivå kan behövas, särskilt i början av behandlingen. Vid behov ska dosen av metformin anpassas under behandling med respektive läkemedel och vid avbrytande av sådan behandling.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett 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 krizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Okontrollerad diabetes under perioden före konceptionen och under graviditeten är förknippad med en risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni samt preeklampsi och perinatal död. Det är viktigt att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt under graviditeten för att minska risken för biverkningar förknippade med hyperglykemi hos kvinnan och barnet.

En stor mängd data för gravida kvinnor (över 1000 utlämnade fall) från studiekohorten, baserad på registerdata och publicerade data (metaanalyser, kliniska prövningar och register), tyder inte på att exponering för metformin under perioden före konceptionen och/eller under graviditet är förenad med ökad risk för missbildningar eller toxicitet hos fostret/det nyfödda barnet.

Det finns begränsad och osäker evidens för metformins långsiktiga effekter på kroppsvikten hos barn som exponerats i livmodern. Metformin förefaller inte påverka motorisk och social utveckling hos barn upp till 4 års ålder som har exponerats för metformin i livmodern, även om det finns data om långsiktiga utfall är begränsad.

Om det är kliniskt nödvändigt kan användning av metformin som tillägg till insulinbehandling eller alternativ till insulin övervägas under graviditet och före konceptionen.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölk. Inga biverkningar observerades hos nyfödda/spädbarn som amrades. Emellertid rekommenderas inte amning under den tid metformin används, då det endast finns begränsad information om detta. Ett beslut om huruvida amningen ska avslutas ska fattas med hänsyn till nyttan med amning och risken för biverkningar för barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienterna ska dock uppmärksammas på risken för hypoglykemi vid användning av metformin i kombination med andra diabetesmedel (sulfonureider, insulin, meglitinider).

4.8 Biverkningar

Enligt biverkningsrapporteringen efter marknadsgodkännandet och från kontrollerade kliniska studier var biverkningarna hos patienter som behandlades med metformin depottabletter likartade till karaktär och svårighetsgrad som hos patienter behandlade med metformin med omedelbar frisättning.

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

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med Metformin Sandoz.
Frekvenserna anges 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 ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition

Vanliga

- Låg nivå/brist på vitamin B12 (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta

- Laktatacidos (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

- Smakförändring.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

- Gastrointestinala störningar som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid behandlingens början och upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas att metformin tas i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta

- Enstaka rapporter om onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som har normaliserats/avklingat vid utsättning av metformin.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta

- Hudreaktioner som 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner. Biguanidderivat. ATC-kod: A10BA02

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

Verkningsmekanism

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- Reduktion av leverns produktion av glukos genom hämning av glukoneogenes och glykogenolys.
- Genom ökning av insulinkänslighet, förbättring av perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom inverkan på glykogensyntetas.

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

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier har metformins huvudsakliga icke-glykemiska effekt varit antingen stabil kroppsvikt eller en liten viktminskning.

Metformin med omedelbar frisättning har positiva effekter på lipidmetabolismen, oberoende av dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska medellånga eller långtidsstudier: metformin med omedelbar frisättning sänker totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån. För läkemedelsformen med fördröjd frisättning har ingen liknande effekt setts, möjligen på grund av administreringen på kvällen, och en ökning av triglycerider kan ske.

Klinisk effekt:

Behandling av diabetes mellitus typ 2

Den prospektiva, randomiserade studien (UKPDS) har fastställt den långsiktiga positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll hos vuxna med typ 2-diabetes som behandlades med metformin efter att ha sviktat på diet som enda behandling. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att ha sviktat på diet som enda behandling visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$.
- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1000 patientår, $p=0,017$.
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår ($p=0,011$), och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ($p=0,021$)
- en signifikant minskning av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral dos av metformin depottablett fördröjs frisättningen signifikant jämfört med tabletten med omedelbar frisättning och ger ett T_{max} vid 7 timmar (T_{max} för tabletten med omedelbar frisättning är 2,5 timmar).

På liknande sätt som för läkemedelsformen med omedelbar frisättning ökar C_{max} och AUC inte proportionellt mot den administrerade dosen vid steady state. Efter oral administrering av en 2000 mg metformin depottablett en gång dagligen motsvarar AUC den kurva som observeras efter administrering av en 1000 mg metformin tablett för omedelbar frisättning två gånger dagligen.

Den intraindividuela variabiliteten hos C_{max} och AUC för metformin depottablett är jämförbar med den som observerats med metformin tabletter med omedelbar frisättning.

När tabletten med fördröjd frisättning administreras i fasta minskar AUC med 30 % (varken C_{max} eller T_{max} påverkas).

Den genomsnittliga absorptionen av metformin från formen med fördröjd frisättning påverkas nästan inte alls av måltidens sammansättning.

Ingen ackumulering observeras efter upprepad administrering av upp till 2000 mg metformin som depottablett.

Efter en enstaka peroral administrering av 1500 mg i form av metformin depottabletter 750 mg nås en genomsnittlig maxkoncentration i plasma på 1193 ng/ml efter i median 5 timmar och inom ett intervall på 4 till 12 timmar.

Metformin depottablett 750 mg visades vara bioekvivalent med metformin depottablett 500 mg vid en dos på 1500 mg med avseende på C_{max} och AUC hos friska försökspersoner efter måltid eller i fasta.

Efter en enstaka peroral administrering av en metformin depottablett 1000 mg efter måltid nås en genomsnittlig maxkoncentration i plasma på 1214 ng/ml efter i median 5 timmar (intervall 4 till 10 timmar).

Metformin depottablett 1000 mg visades vara bioekvivalent med metformin depottablett 500 mg vid en dos på 1000 mg med avseende på C_{max} och AUC hos friska försökspersoner efter måltid eller i fasta.

När depottabletten på 1000 mg administrerades efter måltid ökade AUC med 77 % (C_{max} ökade med 26 % och T_{max} förlängdes något med ungefär 1 timme).

Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. 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 distributionsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym (Vd) låg mellan 63 och 276 l.

Metabolism

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

Eliminering

Renalt clearance av metformin är > 400 ml/min, vilket indicerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den synbara terminala halveringstiden i eliminationsfasen ungefär 6,5 timmar.

Om njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till kreatininclearance och därmed förlängs halveringstiden i eliminationsfasen, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Karakteristika i specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data från personer med måttlig njurinsufficiens är begränsade och ingen tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering för metformin i denna subgrupp jämfört med personer med normal njurfunktion kunde göras. Dosen ska därför anpassas baserat på klinisk effekt/tolerans (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Stearinsyra
Shellack
Povidon (kollidon 30)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Hydroxypropylcellulosa
Titandioxid (E 171)
Propylenglykol
Makrogol 6000
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning och burk: 3 år

Burk: efter första öppnandet 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC//Aluminiumblister

Förpackningsstorlekar: 30, 60 tabletter och 100 tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande PP-förslutning

Metformin Sandoz 500 mg och 1000 mg depottabletter

Förpackningsstorlekar: 30, 60, 100 och 120 tabletter.

Metformin Sandoz 750 mg depottabletter

Förpackningsstorlekar: 60, 100 och 120 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsen 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38876, 38877, 38878

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.09.2023