

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin ratiopharm 500 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Metformin ratiopharm 850 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Metformin ratiopharm 1000 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiiniemästä.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 662,9 mg metformiiniemästä.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

- 500 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”93” ja toisella puolella ”48”. Koko noin 15 mm x 8 mm.
- 850 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”93” ja toisella puolella ”49”. Koko noin 18 mm x 9 mm.
- 1000 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”9” jakourteen vasemmalla puolella ja ”3” jakourteen oikealla puolella. Tabletin toisella puolella on merkintä ”72” jakourteen vasemmalla puolella ja ”14” jakourteen oikealla puolella. Koko noin 19 mm x 9 mm.  
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (*diabetes mellitus*) hoitoon, etenkin ylipainoisilla potilailla, kun ruokavalioidolla tai fyysisellä harjoituksella yksinään ei saavuteta riittävän hyvää verensokeritasapainon kontrollia.

- Aikuisille metformiinia voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä muihin suun kautta otettaviin diabeteslääkkeisiin tai insuliiniin.
- 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille metformiinia voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa.

On osoitettu, että ylipainoisten aikuisten tyypin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensimmäisenä hoitovaihtoehtona metformiinilla ruokavalioidon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

### Aikuiset, joilla normaali munuaistoiminta (GFR ≥ 90 ml/min)

#### *Monoterapia ja yhdistelmähoito muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa*

- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen.
- Annostus on säädettävä verensokeriarvojen mukaisesti 10 - 15 päivän käytön jälkeen. Varovainen annoksen nostaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.
- Potilaille, jotka käyttävät suurta metformiiniannosta (2–3 grammaa päivässä) on mahdollista vaihtaa kaksi Metformin ratiopharm 500 mg:n kalvopäällysteistä tablettia yhteen Metformin ratiopharm 1000 mg tablettiin.
- Metformiinihydrokloridin suositeltu maksimipäiväannos on 3 grammaa kolmeen annokseen jaettuna.
- Siirtyminen toisesta oraalista diabeteslääkkeestä metformiiniin: lopeta toinen lääkitys ja aloita metformiinilääkitys em. annostuksen mukaan.

#### *Yhdistelmä insuliinin kanssa*

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää samanaikaisesti paremman verensokeritasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisen aloitusannostuksen mukaisesti 500 mg tai 850 mg 2 tai 3 kertaa päivässä ja insuliiniannostusta säädetään verensokeriarvojen mukaan.

#### *Iäkkäät henkilöt*

Koska munuaisten toiminta iäkkäillä potilailla saattaa olla heikentynyt, on metformiiniannosta säädettävä munuaistoiminnan mukaan. 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, on munuaistoiminta arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

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

### Pediatriset potilaat

#### *Monoterapia ja yhdistelmähoito insuliinin kanssa*

- Metformiinia voidaan käyttää 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.
- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa joko aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 2 g vuorokaudessa jaettuna 2–3 annokseen.

## Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys metformiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeteskooman esiaste.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- Akuutit tilat, jolloin munuaisten toiminnan vaihtelut ovat mahdollisia, kuten kuivuminen, vaikea tulehdus, sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa hapen puutetta kudoksissa (erityisesti akuutti sairaus tai kroonisen sairauden paheneminen), kuten: dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, keuhkojen vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki
- Heikentynyt maksan toiminta, 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 potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyvä kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

#### Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tilapäisesti 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 maitohappoasidoosiriskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

### Leikkaushoito

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

### Pediatriset potilaat

Ennen metformiinihoidon aloittamista on varmistettava, että kyseessä on tyyppin 2 diabetes.

Vuoden kestäneissä, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiini ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kasvuun tai murrosikään, mutta pitkäaikaistiedot tästä aiheesta puuttuvat. Tämän vuoksi suositellaan, että metformiinihoidon mahdollisia vaikutuksia kasvuun ja murrosikään seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja etenkin esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

### *10–12-vuotiaat lapset*

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui vain 15 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 10–12-vuotiaita. Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus näillä lapsilla ei eronnut verrattaessa vanhempiin lapsiin ja nuoriin, suositellaan noudattamaan erityistä varovaisuutta, kun lääkettä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

### Muut varotoimet

Kaikkien potilaiden on jatkettava ruokavaliohoitoaan, johon sisältyvät säännöllisesti koko päivälle jakautuvat hiilihydraattiannokset. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäenergistä ruokavaliota.

Tavalliset diabeteksen hoitoon liittyvät laboratoriotestit on tehtävä säännöllisesti.

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

Metformiini yksinään ei aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava silloin, kun metformiinia käytetään yhdessä insuliinin tai muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

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

#### Yhdistelmät, jotka vaativat erityisiä varotoimia

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

*Lääkevalmisteet, joilla on hyperglykeeminen vaikutus (esim. glukokortikoidit [systemiset ja paikalliset] ja sympatomimeetit)*

Verensokeripitoisuutta voi olla tarpeen seurata tiheämmin varsinkin hoidon alkuvaiheessa.

Metformiiniannosta on säädettävä tarpeen mukaan tällaisen lääkevalmisteen käytön ja sen lopettamisen yhteydessä.

*Orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT)*

Metformiini on substraatti molemmille kuljettajaproteiineille OCT1 ja OCT2.

Metformiinin samanaikainen käyttö:

- OCT1:tä estävien aineiden (kuten verapamiilin) kanssa saattaa vähentää metformiinin tehoa
- OCT1:tä indusoivien aineiden (kuten rifampisiinin) kanssa saattaa lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen tehoa
- OCT2:ta estävien aineiden (kuten simetidiniin, dolutegraviiriin, ranolatsiiniin, trimetopriimiin, vandetanibiin, isavukonatsoliin) kanssa saattaa vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta ja voi näin lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa
- sekä OCT1:tä ja OCT2:ta estävien aineiden (kuten kritsotinibiin ja olaparibiin) kanssa saattaa vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

Varovaisuutta tulisi sen vuoksi noudattaa käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin pitoisuutta plasmassa. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT:tä estävät/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

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

### Raskaus

Hallitsemattomaan hyperglykemiaan hedelmöitysvaiheessa ja raskauden aikana liittyy suurentunut synnynäisten epämuodostumien, keskenmenon, raskauden aiheuttaman hypertension, raskausmyrkytyksen ja perinataalisen kuolleisuuden riski. 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 siinä määrin, että lääkepitoisuus sikiön plasmassa voi nousta yhtä korkeaksi kuin odottavalla äidillä.

Suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 altistunutta tapausta) rekisteripohjaisesta kohorttitutkimuksesta sekä julkaistu tutkimustieto (meta-analyyseja, kliinisiä tutkimuksia ja rekistereitä) eivät viittaa suurentuneeseen synnynäisten epämuodostumien riskiin eikä fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen, kun altistus metformiinille on tapahtunut hedelmöitysvaiheessa ja/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. Pitkän ajan tuloksia on kuitenkin vain rajallisesti.

Jos on kliinisesti tarpeen, metformiinin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana sekä hedelmöitysvaiheessa, joko insuliinin lisänä tai sen vaihtoehtona.

#### Imetys

Metformiini erittyy äidinmaitoon ihmisillä. Imetettävillä vastasyntyneillä/pikkulapsilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska tietoa on kuitenkin vain rajallisesti, ei imetystä suositella metformiinihoidon aikana. Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

#### Hedelmällisyys

Metformiini ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin 600 mg painokiloa kohden päivässä, mikä on noin kolminkertainen määrä verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen perustuen kehon pinta-alaan.

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

Metformiinimonoterapia ei aiheuta hypoglykemiaa, joten käytöllä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemiariskistä, jos metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliurea- ja insuliini, meglitinidit).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Hoidon alkuvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut ja ruokahaluttomuus, jotka useimmiten häviävät itsestään. Niiden välttämiseksi on suositeltavaa ottaa vuorokauden metformiiniannos jaettuna 2–3 osa-annokseen ja suurentaa annoksia vähitellen.

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä metformiinihoidon yhteydessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

##### *Yleinen*

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

##### *Hyvin harvinainen*

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

#### Hermosto

##### *Yleinen*

- Makuhäiriöt.

#### Ruoansulatuselimistö

##### *Hyvin yleinen*

- Gastrointestinaaliset häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia ilmenee eniten hoidon alkuvaiheessa, ja oireet menevät useimmiten ohi itsestään. Tällaisten haittavaikutusten välttämiseksi metformiini suositellaan otettavaksi 2–3 päiväannokseen jaettuna joko ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Annoksen hidas ja asteittainen suurentaminen voi myös parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

## Maksa ja sappi

### *Hyvin harvinainen*

- Yksittäisiä poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa sekä yksittäisiä hepatiittitapauksia on raportoitu. Nämä tilanteet ovat korjaantuneet metformiinihoidon lopettamisen jälkeen.

## Iho ja ihonalainen kudus

### *Hyvin harvinainen*

- Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina ja urtikaria.

## **Pediatriset potilaat**

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana rajallinen määrä vuoden ajan metformiinilääkitystä saaneita 10–16-vuotiaita pediatria potilaita, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

## 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Hypoglykemiaa ei ole havaittu alle 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt näillä annoksilla. Suuret metformiiniyliannokset tai muut samanaikaiset riskitekijät saattavat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on akuutti lääketieteellinen hätätila, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, jolla on antihyperglykeeminen vaikutus sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa. Metformiini vähentää hyperinsulinemiaa ja yhdessä insuliinin kanssa se vähentää insuliinin tarvetta.

Metformiinin antihyperglykeeminen vaikutus välittyy useamman mekanismin kautta:

Metformiini vähentää glukoosin tuotantoa maksassa.

Metformiini lisää perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä, etenkin lisäämällä insuliinin toimintaa.

Metformiini muuttaa glukoosin kiertoa suolistossa siten, että otto verenkierrosta lisääntyy ja imeytyminen ruoasta vähenee. Muita suolistoon liittyviä vaikutusmekanismeja ovat glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) vapautumisen lisääntyminen ja sappihappojen takaisinimeytymisen väheneminen. Metformiini muuttaa suoliston mikrobiomia.

Metformiini voi parantaa hyperlipidemiasta kärsivien henkilöiden lipidiprofiilia.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko painon pysyminen samana tai vähäinen painonlasku.

Metformiini on adenosiinimonofosfaatin aktivoiman proteiinkinaasin (AMPK) aktivaattori, joka lisää kaikenlaisien solukalvon glukoosinkuljettajien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

### Kliininen teho

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa aikuisilla.

Tulosten analyysi osoitti, että ylipainoisilla, metformiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$  ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p = 0,011$ ), ja verrattuna pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p = 0,01$ ).

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

Metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdessä valikoiduille tyypin 1 diabetespotilaille, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole virallisesti vahvistettu.

### Pediatriset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa pieniä määriä 10–16-vuotiaita lapsia ja nuoria hoidettiin vuoden ajan, osoitettiin samanlainen vaste verensokeritasapainon kontrollin osalta kuin aikuisilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 2,5 tunnissa ( $t_{max}$ ) metformiinihydrokloriditabletin oton jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditabletista on terveiden koehenkilöiden elimistössä noin 50–60 %. Suun kautta otetusta annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 %.

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

Suosituilla metformiiniannoksilla ja antovälillä vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnin kuluttua, ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ei edes enimmäisannoksilla ylittänyt arvoa 5 mikrog/ml.

Ruokailu vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg tabletin nielemisen jälkeen havaittiin 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, 25 %:n AUC-arvon (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävän



pinta-alan) lasku ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä jää pienemmäksi kuin plasmassa, ja huippupitoisuus veressä ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Veren punasolut edustavat todennäköisimmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (Vd) asettuu välille 63–276 l.

#### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisistä ei ole havaittu metaboliitteja.

#### Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on  $> 400$  ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskeräisissä tapahtuvan suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta otetun annoksen jälkeen eliminaation terminaalinen 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 metformiinipitoisuuteen.

#### Erityispotilasryhmät

##### Munuaisten vajaatoiminta

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden metformiinihoidosta on vain niukasti tietoa, ja luotettavaa arviota systeemisestä metformiinialtistuksesta tämän alaryhmän potilailla verrattuna normaalin munuaisfunktion omaaviin potilaisiin ei voida esittää. Näin ollen annosta on säädettävä kliinisen tehon ja siedettävyyden mukaan (ks. kohta 4.2).

##### Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: Suun kautta otettujen 500 mg:n kerta-annosten jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikan on lapsipotilailla havaittu olevan samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Moniannostutkimus: Tulokset rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Toistetuilla 500 mg:n annoksilla 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli noin 33 % pienempi ja systeeminen altistus ( $AUC_{0-1}$ ) noin 40 % alhaisempi kuin diabetesta sairastavilla aikuisilla, jotka saivat 500 mg metformiinia 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren glukoosipitoisuuden mukaan, tämän tiedon kliininen merkitys on kuitenkin rajallinen.

### **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:*

Povidoni

Vedetön, kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti (E 470b)

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli (E 1521).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

- Läpinäkyvät tai läpikuultamattoman valkoiset PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkaukset: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 105, 120 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.
- HDPE:stä valmistetut tablettipurkit, joissa polypropyleenisulkimet ja kuivatusainetta:  
500 mg:n tabletit: 100, 105, 330 ja 400 kalvopäällysteistä tablettia.  
850 mg:n tabletit: 100, 105, 200 ja 400 kalvopäällysteistä tablettia.  
1000 mg:n tabletit: 60, 100, 180 ja 210 kalvopäällysteistä 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**

Teva B.V.

Swensveg 5

2031 GA Haarlem

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

500 mg: 39133

850 mg: 39134

1000 mg: 39135

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.12.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin ratiopharm 500 mg filmdragerade tabletter  
Metformin ratiopharm 850 mg filmdragerade tabletter  
Metformin ratiopharm 1000 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid, vilket motsvarar 390 mg metforminbas.  
En tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, vilket motsvarar 662,9 mg metforminbas.  
En tablett innehåller 1000 mg metforminhydroklorid, vilket motsvarar 780 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

- 500 mg: Vit eller naturvit, filmdragerad, oval tablett märkt med "93" på den ena sidan och "48" på den andra sidan av tablett. Storlek cirka 15 mm x 8 mm.
- 850 mg: Vit eller naturvit, filmdragerad, oval tablett märkt med "93" på den ena sidan och "49" på den andra sidan av tablett. Storlek cirka 18 mm x 9 mm.
- 1000 mg: Vit eller naturvit, filmdragerad, oval tablett märkt med "9" till vänster och "3" till höger om brytskåran på den ena sidan av tablett samt med "72" till vänster och "14" till höger om brytskåran på den andra sidan av tablett. Storlek cirka 19 mm x 9 mm.  
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Hos vuxna kan metformin användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan metformin användas som monoterapi eller i kombination 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 och kombination med andra perorala antidiabetesmedel*

- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 till 3 gånger dagligen i samband med eller efter måltid.
- Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserat på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans.
- Hos patienter som får en hög metforminhydrokloriddos (2–3 g dagligen) kan två filmdragerade Metformin ratiopharm 500 mg tabletter ersättas med en filmdragerad Metformin ratiopharm 1000 mg tablett.
- Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, uppdelat på 3 dagliga doser.
- Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: Sluta behandlingen med det andra medlet och starta metformin med den dos som anges ovan.

#### *Kombination med insulin*

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

#### *Äldre*

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

GFR (ml/min)	Total maximal dygnsdos (ska fördelas på 2–3 doser dagligen)	Att beakta ytterligare:
60–89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

#### Pediatrisk population

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

- Metformin kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.
- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid en gång dagligen i samband med eller efter måltid.

Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserat på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g uppdelat på 2–3 deldoser.

#### Administreringsätt

Oral användning.

### **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, eller chock.
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Laktacidosis

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder oftast vid akut försämring av njurfunktionen, vid 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.

##### Njurfunktion

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

##### Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas då hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet.

Metformin är kontraindicerat för patienter med akut och instabil hjärtsvikt (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 på förhand eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

##### Kirurgiska ingrepp

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

##### Pediatrik population

Diagnosen typ 2 diabetes ska bekräftas innan behandlingen med metformin startar.

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

#### *Barn mellan 10 och 12 år*

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

#### Övriga försiktighetsåtgärder

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

Sedvanliga laborietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

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

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

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

### Samtidig användning rekommenderas inte

#### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktacidosis, 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 inverka negativt på njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktacidosis. Sådana är 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 samt används tillsammans 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 efter 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 är förknippad med en ökad risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni, preeklampsi och perinatal dödlighet. För att minska risken för negativa hyperglykemirelaterade utfall för modern och hennes barn är det viktigt att upprätthålla blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt genom hela graviditeten.

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 publicerade data (metaanalyser, kliniska studier och register) tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar eller foster/neonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen och/eller under graviditet.

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

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

### Amning

Metformin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas ändå inte amning under behandling med metformin. Vid beslutsfattande gällande eventuellt avbrytande av amning bör nyttan med amningen och den eventuella risken för biverkningar hos barnet utvärderas.

### Fertilitet

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

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

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som föreligger då metformin används i kombination med andra diabetesläkemedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinider).



## 4.8 Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust, vilka alla upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas att den dagliga metformindosen intas som 2 eller 3 deldoser och att dosen ökas långsamt.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin. Frekvenserna definieras på följande vis: 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

#### *Vanlig*

- Minskning av/brist på vitamin B12 (se avsnitt 4.4).

#### *Mycket sällsynt*

- Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

### Centrala och perifera nervsystemet

#### *Vanlig*

- Smakförändringar.

### Magtarmkanalen

#### *Mycket vanlig*

- Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas det att metformin tas fördelat på två till tre tillfällen dagligen antingen i samband med eller efter måltid. En långsam ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala tolerabiliteten.

### Lever och gallvägar

#### *Mycket sällsynt*

- Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliseras efter utsättandet av metformin.

### Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

#### *Mycket sällsynt*

- Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

## **Pediatrik population**

I publicerade data och uppföljningsdata efter marknadsintroduktion samt i kontrollerade kliniska prövningar inkluderande ett begränsat antal pediatrika patienter i åldern 10 - 16 år som behandlades med metformin i ett års tid, var de rapporterade biverkningshändelserna till sin natur och allvarlighetsgrad liknande dem som konstaterats hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhydrokloriddoser på mindre än 85 g, även om laktacidosis har uppträtt under dessa förhållanden. Stora överdoser av metformin och övriga samtidiga riskfaktorer kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

Metformin utövar dess antihyperglykemiska effekt via flera verkningsmekanismer:

Metformin reducerar leverns produktion av glukos.

Metformin förbättrar det perifera glukosupptaget och glukosutnyttjandet delvis genom att öka insulinets effekt. Metformin förändrar glukosomsättningen i tarmen. Upptaget från cirkulationen ökar och absorptionen från maten minskar. Ytterligare mekanismer som tillskrivs tarmen innefattar en ökad frisättning av glukagonliknande peptid 1 (GLP-1) och en minskning av gallsyraresorptionen. Metformin förändrar tarmens mikrobiom.

Metformin kan förbättra lipidprofilen hos individer med hyperlipidemi.

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

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

#### Klinisk effekt

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

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 alla typer av diabetesrelaterade komplikationer i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår),  $p = 0,0023$ , och jämfört med 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.

#### Pediatrisk population

I kontrollerade kliniska studier där ett litet antal barn och ungdomar i åldern 10 - 16 år behandlades under 1 år uppvisades ett likartat svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

Vid peroral administrering mätts absorptionen av metformin och den är ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationerna inom 24 till 48 timmar, och dessa ligger generellt på mindre än 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg den maximala plasmanivån av metformin ( $C_{max}$ ) inte 5 mikrogram/ml ens vid maximala doser.

Ett födointag minskar omfattningen av absorptionen av metformin och fördröjer även denna något. Efter oral administrering av en 850 mg tablett sågs 40 % lägre maximal plasmakoncentration, en 25 % minskning av AUC (ytan under koncentration-tidskurvan) och en förlängning av tiden till maximal koncentration i plasma med 35 minuter. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter är okänd.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Den maximala koncentrationen i blodet är lägre än i plasma och dessa uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 l.

### Metabolism

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

### Eliminering

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

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

### Egenskaper hos specifika patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data 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 kan göras. Dosanpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/tolerabilitet (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Studie med engångsdos: Efter orala engångsdoser på 500 mg metforminhydroklorid till pediatrika patienter har en liknande farmakokinetisk profil konstaterats som den man observerat hos friska vuxna.

Studie med upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser på 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos pediatrika patienter reducerades den maximala koncentrationen i plasma ( $C_{max}$ ) och den systemiska exponeringen ( $AUC_{0-1}$ ) med ungefär 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll doser om 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen titreras individuellt på basen av glykemisk kontroll, har detta fynd begränsad klinisk relevans.

### **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**

*Tablettkärna:*

Povidon

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat (E 470b)

*Filmdragering:*

Hypromellos (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

- Genomskinliga eller ogenomskinligt vita blisterförpackningar av PVC/PVdC-aluminium: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 105, 120 och 180 filmdragerade tabletter.
- Tablettburkar av HDPE försedda med lock av polypropen och torkmedel:  
500 mg tabletter: 100, 105, 330 och 400 filmdragerade tabletter.  
850 mg tabletter: 100, 105, 200 och 400 filmdragerade tabletter.  
1000 mg tabletter: 60, 100, 180 och 210 filmdragerade 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**

Teva B.V.  
Swensveg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

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

500 mg: 39133  
850 mg: 39134  
1000 mg: 39135

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

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

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

15.12.2022