

BILAG
RESUMÉ AF PRODUKTKARAKTERISTIKA

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GLUCOPHAGE 500 mg filmovertrukket tablet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder metforminhydroklorid 500 mg svarende til metforminbase 390 mg

For hjælpestoffer, se 6.1.

3. FARMACEUTISK FORM

Filmovertrukket tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Behandling af type 2 diabetes mellitus hos voksne, især hos overvægtige patienter, når diætstyring og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol. GLUCOPHAGE kan anvendes som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetiske midler, eller med insulin. En reduktion i diabetiske komplikationer er blevet vist hos overvægtige type 2 diabetiske patienter behandlet med metformin som førstevalgsbehandling efter diætsvigt (se 5.1. Farmakodynamiske egenskaber).

4.2. Dosering og administrationsmåde

Monoterapi og kombination med andre orale antidiabetiske midler

- Den sædvanlige startdosis er en tablet 2 eller 3 gange daglig under eller efter måltider. Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af målinger af blodsukker. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerance. Den maksimale anbefalede dosis metformin er 3 g daglig.
- Hvis der påtænkes skift fra et andet oralt antidiabetisk middel: Seponer det andet middel og indled med metformin med den ovenfor indikerede dosis.

Kombination med insulin

Metformin og insulin kan anvendes som kombinationsbehandling for at opnå bedre kontrol med blodsukkeret. Metformin gives som den sædvanlige startdosis på en tablet 2-3 gange daglig, mens insulindoseringen justeres på basis af målinger af blodsukker.

Ældre: Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, bør doseringen af metformin justeres på basis af nyrefunktion. Regelmæssig vurdering af nyrefunktion er nødvendig (se afsnit 4.4).

Børn: Da der ikke foreligger data, bør GLUCOPHAGE ikke anvendes til børn.

4.3. Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for metforminhydroklorid eller nogen af tilsætningsstofferne.
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk prækoma.
- Nyresvigt eller renal dysfunktion (f.eks., serum kreatininniveauer > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder).
- Akutte tilstande, hvor nyrefunktionen kan være påvirket, såsom:
 - Dehydrering,

- Svær infektion,
- shock,
- intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se 4.4 Advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen).
- Akut eller kronisk lidelse, som kan medføre vævshypoxi, såsom:
 - hjerte- eller respirationssvigt,
 - nyligt myokardieinfarkt,
 - shock
- Leverinsufficiens, akut alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amning.

4.4. Særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose.

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj dødelighed ved fravær af hurtig behandling), metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af ophobning af metformin. Rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter på metformin er primært forekommet hos diabetespatienter med signifikant nedsat nyrefunktion. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre forbundne risikofaktorer, såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, længevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, nedsat leverfunktion og enhver tilstand forbundet med hypoxi.

Diagnose:

Laktatacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnoe, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasma laktatniveauer over 5 mmol/l, og en øget anion forskel og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør metformin afbrydes, og patienten bør indlægges med det samme (se afsnit 4.9).

Nyrefunktion:

Da metformin udskilles af nyrerne, bør serum kreatininniveauer bestemmes før indledning af behandling og regelmæssigt derefter:

- * mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion,
- * mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum kreatininniveauer ved den øvre grænse af normalområdet og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Særlig forsigtighed bør udvises i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel ved indledning af antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika, og når der startes behandling med et NSAID.

Administration af jodholdigt kontrastmiddel

Da den intravaskulære administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt, bør metformin standses inden eller på tidspunktet for testen og ikke genoptages før 48 timer efter, og først efter at nyrefunktionen er blevet reevalueret og fundet normal.

Operation

Metforminhydroklorid bør stoppes 48 timer før elektiv kirurgi med totalbedøvelse og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

Andre forholdsregler:

- Alle patienter bør fortsætte deres diæt med en regelmæssig fordeling af kulhydratindtagelse i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.
- De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.
- Metformin alene medfører aldrig hypoglycæmi, skønt der rådes til forsigtighed, når det anvendes i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og anden form for interaktion

Utilrådelige kombinationer

Alkohol

Øget risiko for laktatacidose ved akut alkoholforgiftning, særlig i tilfælde af:

- faste eller dårlig ernæring,
- leverinsufficiens.

Undgå indtagelse af alkohol og alkoholholdige medikamenter.

Joderede kontrastmidler

Intravaskulær administration af joderede kontrastmidler kan føre til nyresvigt, resulterende i akkumulation af metformin og risiko for laktatacidose.

Metformin bør seponeres inden eller på tidspunktet for testen og ikke genoptages før 48 timer efter, og kun efter at nyrefunktion er blevet reevalueret og fundet normal.

Forbindelser, der kræver forsigtighedsregler for brug

Glukocorticoider (systemiske og lokale), beta-2-agonister og diuretika har indbygget hyperglykæmisk virkning. Informér patienten og udfør blodsukkermonitorering oftere, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt justeres doseringen af det antidiabetiske lægemiddel under behandlingen med andre lægemidler og ved deres seponering.

ACE-hæmmere kan nedsætte blodsukkerniveauerne. Om nødvendigt justeres doseringen af det antidiabetiske lægemiddel under behandling med det andet lægemiddel og ved dets seponering.

4.6. Graviditet og amning

Til dato er der ingen relevante epidemiologiske data tilgængelige. Dyreundersøgelser indikerer ikke nogen skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal eller føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se også afsnit 5.3)

Når patienten planlægger at blive gravid og under graviditet, bør diabetes ikke behandles med metformin, men insulin bør bruges til at opretholde blodsukkerniveauer så nær de normale som muligt, med henblik på at nedsætte risikoen for føtale misdannelser forbundet med abnorme blodsukkerniveauer.

Metformin udskilles i mælk hos ammende rotter. Tilsvarende data er ikke tilgængelige hos mennesket, og der bør tages en beslutning om enten at afbryde amning eller at afbryde metforminbehandling, idet vigtigheden af stoffet for moderen tages i betragtning.

4.7. Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og bruge maskiner

GLUCOPHAGE monoterapi medfører ikke hypoglycæmi og har derfor ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner.

Patienter bør imidlertid være advarede om risikoen for hypoglycæmi, når metformin anvendes i kombination med andre antidiabetiske midler (sulfonylurinstoffer, insulin, repaglinid).

4.8. Bivirkninger

- Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed (>10 %) er meget almindelige: Disse forekommer mest hyppigt under indledning af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. For at forhindre disse gastrointestinale symptomer anbefales det, at metformin tages i 2 eller 3 daglige doser under eller efter måltiderne. En langsom øgning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerance.
- Metalsmag (3 %) er almindeligt.
- Mildt erythem er rapporteret hos nogle overfølsomme individer. Incidensen af sådanne virkninger betragtes som meget sjælden (<0.01 %).

- En nedgang i vitamin B12 absorption med nedgang i serumniveauer er observeret hos patienter behandlet i længere tid med metformin og synes i almindelighed at være uden klinisk betydning (<0.01 %).
- Laktatacidose (0,03 tilfælde/1000 patient-år) er meget sjælden (se 4.4. Advarsler og særlige forholdsregler for brug).

4.9. Overdosering

Hypoglycæmi er ikke set med metformindoser på op til 85 g, skønt laktatacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering eller anden samtidig risiko ved metformin kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på hospital. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

ORALT ANTI-DIABETIKUM

(A10BA02: Mave-tarmkanal og stofskifte)

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, sænkende både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

(1) reduktion af hepatiske glukoseproduktion ved at hæmme gluconeogenese og glycogenolyse (2) i muskler, ved øgning af følsomheden over for insulin, forbedring af perifer glukoseoptagelse og udnyttelse (3) og forsinkelse af intestinal glukoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase.

Metformin øger transportkapaciteten af alle typer af membrane glukosetransportører (GLUT).

Hos mennesket har metformin uafhængigt af dets virkning på glycæmigunstige virkninger på lipidmetabolismen. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange og langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer total kolesterol, LDL kolesterol og triglyceridniveauer.

Klinisk effekt :

Den prospektive, randomiserede (UKPDS) undersøgelse har fastslået langtidsfordelen ved intensiv blod glukosekontrol ved type 2 diabetes.

Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter svigt af diæt alene viste :

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1000 patient-år) versus diæt alene (43,3 hændelser/1000 patient-år), $p=0.0023$, og versus de kombinerede sulfonylurinstof og insulin monoterapi grupper (40,1 hændelser/1000 patient-år), $p=0.0034$.
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: Metformin 7,5 hændelser/1000 patient-år, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patient-år, $p=0.017$;
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total dødelighed: Metformin 13,5 hændelser/1000 patient-år versus diæt alene 20,6 hændelser/1000 patient-år ($p=0.011$), og versus de kombinerede sulfonylurinstof og insulin monoterapi grupper 18,9 hændelser/1000 patient-år ($p=0.021$);
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1000 patient-år, diæt alene 18 hændelser/1000 patient-år ($p=0.01$)

For metformin anvendt som andetvalgsbehandling i kombination med et sulfonylurinstof, er der ikke vist nogen fordel med hensyn til klinisk udfald.

Ved type 1 diabetes er kombinationen af metformin og insulin blevet anvendt hos udvalgte patienter, men den kliniske fordel ved denne kombination er ikke blevet formelt fastslået.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter en oral dosis metformin nås T_{max} efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg metformin tablet er cirka 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration udviser metforminabsorptionen mætningskinetik og er ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken ved metforminabsorption er non-lineær.

Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer og er almindeligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske afprøvninger overskred maksimum metformin plasmaniveauer (C_{max}) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser. Føde nedsætter graden af og giver let forsinket absorption af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg, blev der observeret en 40 % lavere plasma peak koncentration, en 25 % nedgang i AUC (arealet under kurven) og en 35 minutters forlængelse af tiden til peak plasmakoncentration. Den kliniske relevans af disse nedgange er ukendt.

Fordeling:

Plasma proteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Middel V_d lå mellem 63 og 276 l.

Metabolisme:

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet nogen metabolitter hos mennesket.

Elimination:

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, indikerende, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat svarende til kreatininen, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede niveauer af metformin i plasma.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata baseret på konventionelle undersøgelser over sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksitet, carcinogent potentiale, og reproduktionstoksicitet afslører ingen særlig risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE KARAKTERISTIKA

6.1. Liste over tilsætningsstoffer

Tabletkerne:

Povidon K 30
magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

6.2. Uforligeligheder

Ikke gældende

6.3. Opbevaringstid

5 år

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler ved opbevaring.

6.5. Type og indhold af emballagen

6.6. Instruktioner for brug, håndtering og bortskaffelse

Ingen specielle krav

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. NUMMER PÅ MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. DATO FOR REVISION AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg, filmovertrukket tablet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder metforminhydrochlorid 850 mg svarende til metforminbase 662,9 mg

For hjælpestoffer, se 6.1.

3. FARMACEUTISK FORM

Filmovertrukket tablet

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Behandling af type 2 diabetes mellitus hos voksne, især hos overvægtige patienter, når diætstyring og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON kan anvendes som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetiske midler, eller med insulin.

En reduktion i diabetiske komplikationer er blevet vist hos overvægtige type 2 diabetiske patienter behandlet med metformin som førstevalgs behandling efter diætsvigt (se 5.1. Farmakodynamiske egenskaber).

4.2. Dosering og administrationsmåde

Monoterapi og kombination med andre orale antidiabetiske midler

- Den sædvanlige startdosis er en tablet 2 eller 3 gange daglig under eller efter måltider. Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af målinger af blodsukker. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerance. Den maksimale anbefalede dosis metformin er 3 g daglig.
- Hvis der påtænkes skift fra et andet oralt antidiabetisk middel: Seponer det andet middel og indled med metformin med den ovenfor indikerede dosis.

Kombination med insulin

Metformin og insulin kan anvendes som kombinationsbehandling for at opnå bedre kontrol med blodsukkeret. Metformin gives som den sædvanlige startdosis på en tablet 2-3 gange daglig, mens insulindoseringen justeres på basis af målinger af blodsukker.

Ældre: Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, bør doseringen af metformin justeres på basis af nyrefunktion. Regelmæssig vurdering af nyrefunktion er nødvendig (se afsnit 4.4).

Børn: Da der ikke foreligger data, bør GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON ikke anvendes til børn.

4.3. Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor metforminhydrochlorid eller nogen af tilsætningsstofferne.
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk præ-koma.

- Nyresvigt eller renal dysfunktion (f.eks., serum kreatininniveauer > 135 $\mu\text{mol/l}$ hos mænd og > 110 $\mu\text{mol/l}$ hos kvinder).
- Akutte tilstande, hvor nyrefunktionen kan være påvirket, såsom:
 - Dehydrering,
 - Svær infektion,
 - shock,
 - intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se 4.4 Advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen).
- Akut eller kronisk lidelse, som kan medføre vævshypoxi, såsom:
 - hjerte- eller respirationssvigt,
 - nyligt myokardieinfarkt,
 - shock
- Leverinsufficiens, akut alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amning.

4.4. Særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose.

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj dødelighed ved fravær af hurtig behandling), metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af ophobning af metformin. Rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter på metformin er primært forekommet hos diabetespatienter med signifikant nedsat nyrefunktion. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre forbundne risikofaktorer, såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, længevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, nedsat leverfunktion og enhver tilstand forbundet med hypoxi.

Diagnose:

Laktatacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnoe, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasma laktatniveauer over 5 mmol/l, og en øget anion forskel og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør metformin afbrydes, og patienten bør indlægges med det samme (se afsnit 4.9).

Nyrefunktion:

Da metformin udskilles af nyrerne, bør serum kreatininniveauer bestemmes før indledning af behandling og regelmæssigt derefter:

- * mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion,
- * mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum kreatininniveauer ved den øvre grænse af normalområdet og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Særlig forsigtighed bør udvises i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel ved indledning af antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika, og når der startes behandling med et NSAID.

Administration af jodholdigt kontrastmiddel

Da den intravaskulære administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt, bør metformin standses inden, eller på tidspunktet for testen og ikke genoptages før 48 timer efter, og først efter at nyrefunktionen er blevet re-evalueret og fundet normal.

Operation

Metforminhydroklorid bør stoppes 48 timer før elektiv kirurgi med totalbedøvelse og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

Andre forholdsregler:

- Alle patienter bør fortsætte deres diæt med en regelmæssig fordeling af kulhydratindtagelse i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.
- De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.
- Metformin alene medfører aldrig hypoglycæmi, skønt der rådes til forsigtighed, når det anvendes i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og anden form for interaktion

Utilrådelige kombinationer

Alkohol

Øget risiko for laktatacidose ved akut alkoholforgiftning, særlig i tilfælde af :

- faste eller dårlig ernæring,
- leverinsufficiens.

Undgå indtagelse af alkohol og alkohol-holdige medikamenter.

Joderede kontrastmidler

Intravaskulær administration af joderede kontrastmidler kan føre til nyresvigt, resulterende i akkumulation af metformin og risiko for laktatacidose.

Metformin bør seponeres inden eller på tidspunktet for testen og ikke genoptages før 48 timer efter, og kun efter at nyrefunktion er blevet reevalueret og fundet normal.

Forbindelser, der kræver forsigtighedsregler for brug

Glukocorticoider (systemiske og lokale), beta-2-agonister og diuretika har indbygget hyperglykæmisk virkning. Informér patienten og udfør blodsukkermonitorering oftere, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt justeres doseringen af det antidiabetiske lægemiddel under behandlingen med andre lægemidler og ved deres seponering.

ACE-hæmmere kan nedsætte blodsukkerniveauerne. Om nødvendigt justeres doseringen af det antidiabetiske lægemiddel under behandling med det andet lægemiddel og ved dets seponering.

4.6. Graviditet og amning

Til dato er der ingen relevante epidemiologiske data tilgængelige. Dyreundersøgelser indikerer ikke nogen skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal eller føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se også afsnit 5.3)

Når patienten planlægger at blive gravid og under graviditet, bør diabetes ikke behandles med metformin, men insulin bør bruges til at opretholde blodsukkerniveauer så nær de normale som muligt, med henblik på at nedsætte risikoen for føtale misdannelser forbundet med abnorme blodsukkerniveauer.

Metformin udskilles i mælk hos ammende rotter. Tilsvarende data er ikke tilgængelige hos mennesket, og der bør tages en beslutning om enten at afbryde amning eller at afbryde metforminbehandling, idet vigtigheden af stoffet for moderen tages i betragtning.

4.7. Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og bruge maskiner

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON monoterapi medfører ikke hypoglycæmi og har derfor ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner. Patienter bør imidlertid være advarede om risikoen for hypoglycæmi, når metformin anvendes i kombination med andre antidiabetiske midler (sulfonylureas, insulin, repaglinid).

4.8. Bivirkninger

- Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed (>10 %) er meget almindelige: Disse forekommer mest hyppigt under indledning af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. For at forhindre disse gastrointestinale symptomer anbefales det, at metformin tages i 2 eller 3 daglige doser under eller efter måltiderne. En langsom øgning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerance.
- Metalsmag (3 %) er almindeligt.
- Mildt erythem er rapporteret hos nogle overfølsomme individer. Incidensen af sådanne virkninger betragtes som meget sjælden (<0.01 %).

- En nedgang i vitamin B12 absorption med nedgang i serumniveauer er observeret hos patienter behandlet i længere tid med metformin og synes i almindelighed at være uden klinisk betydning (<0.01 %).
- Laktatacidose (0,03 tilfælde/1000 patient-år) er meget sjælden (se 4.4. Advarsler og særlige forholdsregler for brug).

4.9. Overdosering

Hypoglycæmi er ikke set med metformindoser på op til 85 g, skønt laktatacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering eller anden samtidig risiko ved metformin kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på hospital. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

ORALT ANTI-DIABETIKUM

(A10BA02: Mave-tarmkanal og stofskifte)

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, sænkende både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

(1) reduktion af hepatiske glukoseproduktion ved at hæmme gluconeogenese og glycogenolyse (2) i muskler, ved øgning af følsomheden over for insulin, forbedring af perifer glukoseoptagelse og udnyttelse (3) og forsinkelse af intestinal glukoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase.

Metformin øger transportkapaciteten af alle typer af membraneglukosetransportører (GLUT).

Hos mennesket har metformin uafhængigt af dets virkning på glycæmigunstige virkninger på lipidmetabolismen. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange og langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer total kolesterol, LDL kolesterol og triglyceridniveauer.

Klinisk effekt :

Den prospektive, randomiserede (UKPDS) undersøgelse har fastslået langtidsfordelen ved intensiv blod glukosekontrol ved type 2 diabetes.

Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter svigt af diæt alene viste :

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1000 patient-år) versus diæt alene (43,3 hændelser/1000 patient-år), $p=0.0023$, og versus de kombinerede sulfonylurinstof og insulin monoterapi grupper (40,1 hændelser/1000 patient-år), $p=0.0034$.
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: Metformin 7,5 hændelser/1000 patient-år, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patient-år, $p=0.017$;
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total dødelighed: Metformin 13,5 hændelser/1000 patient-år versus diæt alene 20,6 hændelser/1000 patient-år ($p=0.011$), og versus de kombinerede sulfonylurinstof og insulin monoterapi grupper 18,9 hændelser/1000 patient-år ($p=0.021$);
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1000 patient-år, diæt alene 18 hændelser/1000 patient-år ($p=0.01$)

For metformin anvendt som andetvalgsbehandling i kombination med et sulfonylurinstof, er der ikke vist nogen fordel med hensyn til klinisk udfald.

Ved type 1 diabetes er kombinationen af metformin og insulin blevet anvendt hos udvalgte patienter, men den kliniske fordel ved denne kombination er ikke blevet formelt fastslået.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter en oral dosis metformin nås T_{max} efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg metformin tablet er cirka 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration udviser metforminabsorptionen mætningskinetik og er ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken ved metforminabsorption er non-lineær.

Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer og er almindeligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske afprøvninger overskred maksimum metformin plasmaniveauer (C_{max}) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser. Føde nedsætter graden af og giver let forsinket absorption af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg, blev der observeret en 40 % lavere plasma peak koncentration, en 25 % nedgang i AUC (arealet under kurven) og en 35 minutters forlængelse af tiden til peak plasmakoncentration. Den kliniske relevans af disse nedgange er ukendt.

Fordeling:

Plasma proteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Middel V_d lå mellem 63 og 276 l.

Metabolisme:

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet nogen metabolitter hos mennesket.

Elimination:

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, indikerende, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat svarende til kreatininen, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede niveauer af metformin i plasma.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata baseret på konventionelle undersøgelser over sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksitet, carcinogent potentiale, og reproduktionstoksicitet afslører ingen særlig risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE KARAKTERISTIKA

6.1. Liste over tilsætningsstoffer

Tabletterne:

Povidon K 30
magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

6.2. Uforligeligheder

Ikke gældende

6.3. Opbevaringstid

5 år

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler ved opbevaring.

6.5. Type og indhold af emballagen

6.6. Instruktioner for brug, håndtering og bortskaffelse

Ingen specielle krav

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. NUMMER PÅ MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. DATO FOR REVISION AF TEKSTEN