

BILAGA
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GLUCOPHAGE 500 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 500 mg motsvarande 390 mg metforminbas.

Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig metabolisk kontroll. GLUCOPHAGE kan användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har visats hos överviktiga patienter med typ 2 diabetes som behandlades med metformin som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

4.2 Dosering och administrationssätt

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

- Vanlig startdos är 1 tablett 2 till 3 gånger dagligen antingen i samband med eller efter måltid. Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos av metformin är 3 g dagligen.
- 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. Metformin ges med vanlig startdos på 1 tablett 2-3 gånger dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

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

Barn

Då inga data finns bör GLUCOPHAGE inte användas av barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metforminhydroklorid eller något av hjälpämnena
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma
- Njursvikt eller renal dysfunktion (till exempel serum kreatinin nivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor)

- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - Dehydrering
 - Allvarlig infektion
 - Chock
 - Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se 4.4. Varningar och försiktighetsmått)
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - Hjärt- eller respirationssvikt
 - Nyligen genomgången myokardinfarkt
 - Chock
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism
- Amning

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Laktatacidos:

Laktatacidos är en sällsynt, men allvarlig (hög mortalitet om inte behandling sätts in omedelbart) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metformin ackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har primärt uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos :

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspnoe, buksmärter och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt blod pH, plasma-laktatnivåer över 5 mmol/l, och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvat ratio. Om metabolisk acidosis misstänks måste behandlingen avbrytas och patienten bör läggas in på sjukhus omedelbart (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion:

Då metformin utsöndras genom njurarna bör serumkreatinin nivåer bestämmas innan behandling startas och regelbundet under behandlingens lopp:

- Minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion,
- Minst två till fyra gånger om året hos patienter med serum kreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter

Asymptomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika och när behandling med ett NSAID preparat påbörjas.

Administrering av joderade kontrastmedel:

Då intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel i radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt bör metforminbehandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Operation:

Metformin hydrokloridbehandling bör avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Övriga försiktighetsåtgärder:

- Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter.
- Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.
- Metformin som enda behandling orsakar aldrig hypoglykemi men försiktighet iaktas när det används tillsammans med insulin eller medel med sulfonureider.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Alkohol

Ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning, speciellt i samband med:

- fasta eller undernäring
- leverinsufficiens

Undvik alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt vilket leder till ackumulering av metformin och risk för laktatacidos.

Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Informera patienten och övervaka blodsockernivån oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-inhibitorer kan sänka blodsockernivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Gravitet och amning

För närvarande finns inga relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Djurförsök indicerar inga skadliga effekter med avseende på gravitet, embryo- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se också avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid och under gravitet bör diabetes inte behandlas med metformin. Istället bör insulin användas för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för fostermissbildningar som associeras med förhöjda blodsockernivåer.

Metformin utsöndras i modersmjölken hos lakterande råttor. Motsvarande data är inte tillgängliga för människa. Vid bedömning om amning eller metforminbehandling ska avbrytas, bör läkemedlets betydelse för modern övervägas.

4.7 Effekter på förmåga att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metformin används i kombination med andra antidiabetesmedel (sulfonureider, insulin, repaglinid).

4.8 Biverkningar

- Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet (>10 %) är mycket vanliga: 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 två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.
- Metallsmak (3 %) är vanlig.
- Milt erytem har rapporterats hos vissa överkänsliga patienter. Förekomsten av denna effekt anses vara mycket låg (<0,01 %)

- En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serum-nivåer har setts hos patienter som behandlats med metformin under lång tid och verkar i allmänhet vara utan klinisk betydelse (<0,01 %).
- Laktacidosis (0,03 fall/1000 patient-år) är mycket sällsynt (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått)

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metformin doser upp till 85 g, även om laktacidosis har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering eller åtföljande risker med metformin kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinsk akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

PERORALA DIABETESMEDEL

(A10BA02: Matsmältningsorgan och ämnesomsättning)

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

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- (1) Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- (2) Genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
- (3) Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogen syntetas.

Metformin ökar transportkapaciteten av alla typer av membran glukotransportörer (GLUT).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende på dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska undersökningar. Metformin reducerar totalt kolesterol, LDL kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt:

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll vid typ 2 diabetes under lång tid.

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetes-relaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$.
- en signifikant reduktion 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 reduktion 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 de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/ 1000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/ 1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter en peroral dos av metformin nås T_{max} inom 2,5 timme. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformin tablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i faeces 20-30 %.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är non-lineär.

Vid vanliga metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte de maximala metformin plasmainivåer (C_{max}) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar aningen, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40 % lägre C_{max} , en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden T_{max} . Den kliniska relevans av dessa minskningar är okänd.

Distribution:

Plasma proteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. C_{max} i blod är lägre än C_{max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig Vd låg mellan 63 – 276 l.

Metabolism:

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

Elimination:

Renal clearance av metformin är >400 ml/minut, vilket indicerar 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över innehållsämnen

Tablett kärna:

Povidon K 30

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och –innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER I GEMENSKAPSREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 850 mg motsvarande 662,9 mg metforminbas.

Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig metabolisk kontroll. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON kan användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har visats hos överviktiga patienter med typ 2 diabetes som behandlades med metformin som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

4.2 Dosering och administrationssätt

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

- Vanlig startdos är 1 tablett 2 till 3 gånger dagligen antingen i samband med eller efter måltid. Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos av metformin är 3 g dagligen.
- 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. Metformin ges med vanlig startdos på 1 tablett 2-3 gånger dagligen, medan insulin dosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

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

Barn

Då inga data finns bör GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON inte användas av barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metformin hydroklorid eller något av hjälpämnena
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma

- Njursvikt eller renal dysfunktion (till exempel serum kreatinin nivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor)
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - Dehydrering
 - Allvarlig infektion
 - Chock
- Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se 4.4. Varningar och försiktighetsmått)
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - Hjärt-eller respirationssvikt
 - Nyligen genomgången myokardinfarkt
 - Chock
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism
- Amning

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Laktatacidos:

Laktatacidos är en sällsynt, men allvarlig (hög mortalitet om inte behandling sätts in omedelbart) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metformin ackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har primärt uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos:

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspnoe, buksmärter och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt blod pH, plasma-laktatnivåer över 5 mmol/l, och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvat ratio. Om metabolisk acidosis misstänks måste behandlingen avbrytas och patienten bör läggas in på sjukhus omedelbart (se avnitt 4.9).

Njurfunktion:

Då metformin utsöndras genom njurarna bör serumkreatinin nivåer bestämmas innan behandling startas och regelbundet under behandlingens lopp:

- Minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion,
- Minst två till fyra gånger om året hos patienter med serum kreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter

Asymptomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika och när behandling med ett NSAID preparat påbörjas.

Administrering av joderade kontrastmedel:

Då intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel i radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt bör metforminbehandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Operation:

Metformin hydrokloridbehandling bör avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Övriga försiktighetsåtgärder:

- Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter.
- Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.
- Metformin som enda behandling orsakar aldrig hypoglykemi men försiktighet iaktas när det används tillsammans med insulin eller medel med sulfonureider.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Alkohol

Ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning, speciellt i samband med:

- fasta eller undernäring
- leverinsufficiens

Undvik alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt vilket leder till ackumulering av metformin och risk för laktatacidos.

Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Informera patienten och övervaka blodsockernivån oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-inhibitorer kan sänka blodsockernivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Gravitet och amning

För närvarande finns inga relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Djurförsök indicerar inga skadliga effekter med avseende på gravitet, embryo- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se också avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid och under gravitet bör diabetes inte behandlas med metformin. Istället bör insulin användas för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för fostermissbildningar som associeras med förhöjda blodsocker nivåer.

Metformin utsöndras i modersmjölken hos lakterande råttor. Motsvarande data är inte tillgängliga för människa. Vid bedömning om amning eller metforminbehandling ska avbrytas, bör läkemedlets betydelse för modern övervägas.

4.7 Effekter på förmåga att framföra fordon och använda maskiner

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON som monoterapi orsakar inte hypoglykemi och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metformin används i kombination med andra antidiabetesmedel (sulfonureider, insulin, repaglinid).

4.8 Biverkningar

- Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buskmärter och aptitlöshet (>10 %) är mycket vanliga: 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 två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.
- Metallsmak (3 %) är vanlig.
- Milt erytem har rapporterats hos vissa överkänsliga patienter. Förekomsten av denna effekt anses vara mycket låg (<0,01 %)

- En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serum nivåer har setts hos patienter som behandlats med metformin under lång tid och verkar i allmänhet vara utan klinisk betydelse (<0,01 %).
- Laktatacidos (0,03 fall/1000 patient-år) är mycket sällsynt (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått)

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metformin doser upp till 85 g, även om laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering eller åtföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinsk akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

PERORALA DIABETESMEDEL

(A10BA02: Matsmältningsorgan och ämnesomsättning)

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

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- (1) Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- (2) Genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och – glukosutnyttjande i muskulaturen
- (3) Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogen syntes genom att inverka på glykogen syntetas.

Metformin ökar transport kapaciteten av alla typer av membran glukotransportörer (GLUT).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende på dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska undersökningar. Metformin reducerar totalt kolesterol, LDL kolesterol och triglycerid nivån.

Klinisk effekt:

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll vid typ 2 diabetes under lång tid.

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetes-relaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$.
- en signifikant reduktion 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 reduktion 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 de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 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 det kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter en peroral dos av metformin nås T_{max} inom 2,5 timme. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformin tablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i faeces 20-30 %.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är non-lineär.

Vid vanliga metformin doser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte de maximala metformin plasmainivåer (C_{max}) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar aningen, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40 % lägre C_{max} , en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden T_{max} . Den kliniska relevans av dessa minskningar är okänd.

Distribution:

Plasma proteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. C_{max} i blod är lägre än C_{max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d ligger mellan 63 – 276 l.

Metabolism:

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

Elimination:

Renal clearance av metformin är >400 ml/minut, vilket indicerar 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 metformin nivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över innehållsämnen

Tablett kärna:

Povidon K 30

Magnesium stearat

Filmdragering:

Hypromellos

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och-innehåll

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER I GEMENSKAPSREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN