

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Metformin Actavis 500 mg filmuhúðaðar töflur  
Metformin Actavis 850 mg filmuhúðaðar töflur  
Metformin Actavis 1000 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Metformin Actavis 500 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af metformin hýdróklóríði sem samsvarar 390 mg af metforminbasa.

Metformin Actavis 850 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 850 mg af metformin hýdróklóríði sem samsvarar 662,9 mg af metforminbasa.

Metformin Actavis 1000 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1000 mg af metformin hýdróklóríði sem samsvarar 780 mg af metforminbasa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

500 mg: Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla merkt með „MF“ á annarri hliðinni.

850 mg: Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla merkt með „MH“ á annarri hliðinni.

1000 mg: Hvít, hylkjalaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með skoru á annarri hliðinni og merkt með „M“ og „T“ hvoru megin við skoruna. Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Meðferð á sykursýki af tegund 2, einkum hjá sjúklingum í yfirþyngd, þegar stjórn á mataræði og hreyfing eingöngu skila sér ekki í nægilegri stjórn á blóðsykri.

Hjá fullorðnum má nota metformin sem einlyfjameðferð eða með öðrum sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni.

Hjá börnum frá 10 ára aldri og unglíngum má nota metformin sem einlyfjameðferð eða með insúlíni.

Komið hefur í ljós fækkun fylgikvilla sykursýki hjá of þungum, fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem meðhöndlaðir eru með metformin sem fyrsta valmöguleika eftir að megrunarkúr hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

#### Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði $\geq 90$ ml/mín)

*Einlyfjameðferð og meðferð ásamt öðrum sykursýkislyfjum til inntöku:*

Venjulegur byrjunarskammtur er 500 mg eða 850 mg af metformin hýdróklóríði 2 eða 3 sinnum á dag gefinn með eða eftir máltíð.

Eftir 10-15 daga skal aðlaga skammtinn eftir niðurstöðum blóðsykursmælinga.

Lyfið þolist betur í meltingarfærum ef skammturinn er aukinn hægt.

Ráðlagður hámarksskammtur af metformin hýdróklóríði er 3 g á dag, gefnir sem 3 aðskildir skammtar. Ef ætlunin er að skipta úr öðru sykursýkislyfi til inntöku: Hættið töku hins lyfsins og hefjið töku metformins í skammti eins og að ofan greinir.

#### *Ásamt insúlíni:*

Nota má metformin og insúlín saman í samsettri meðferð til að ná betri stjórn á blóðsykri.

Metformin hýdróklóríð er gefið í venjulegum byrjunarskammti, 500 mg eða 850 mg 2 eða 3 sinnum á dag, en insúlín skammturinn er stilltur eftir blóðsykursmælingum.

### Aldraðir

Vegna möguleika á skertri nýrnastarfsemi hjá eldri einstaklingum, skal stilla skammta metformins eftir nýrnastarfseminni. Reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftast, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Gaukulsíunarhraði (ml/mín)	Hámarksskammtur á dag (sem skal skipta í 2-3 skammta á dag)	Annað sem hafa skal í huga
60-89	3000 mg	Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.
45-59	2000 mg	Endurmeta skal þá þætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformini.
30-44	1000 mg	Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.
<30	-	Ekki má nota metformin.

### Börn og unglingar

*Einlyfjameðferð eða gefið ásamt insúlíni*

Metformin má nota fyrir börn frá 10 ára aldri og unglinga.

Venjulegur upphafsskammtur er 500 mg eða 850 mg af metformin hýdróklóríði einu sinni á dag með eða eftir máltíð.

Eftir 10 til 15 daga á að aðlaga skammta með tilliti til blóðsykursmælinga.

Lyfið þolist betur í meltingarfærum ef skammturinn er aukinn hægt. Ráðlagður hámarksskammtur af metformin hýdróklóríði er 2 g á dag, tekinn í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki).
- Sykursýkisfordá.
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði <30 ml/mín).
- Bráðaástand þar sem möguleiki er á að nýrnastarfsemi breytist eins og vökvaskortur, alvarleg sýking, lost.
- Sjúkdómar sem geta valdið súrefnisskort í vefjum (einkum bráðir sjúkdómar eða versnun langvinnra sjúkdóma) eins og: hjartabilun, öndunarfærabilun, nýlegt hjartaáfall, lost.
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, drykkjusýki.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Mjólkursýrublóðsýring (lactic acidosis)

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærassjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformini og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum á sjúklingurinn að hætta að taka metformin og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (<7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (>5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

#### Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformin er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða <30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3.

#### Hjartastarfsemi

Sjúklingar með hjartabilun eru í aukinni hættu á súrefnisskort og skertri nýrnastarfsemi. Sjúklingar með stöðuga, langvinna hjartabilun geta notað metformin ef reglulega er fylgst með hjartastarfsemi og nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með bráða og óstöðuga hjartabilun mega ekki nota metformin (sjá kafla 4.3).

#### Gjöf joðskuggaefna

Gjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformins og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

### Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metforminmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

### Börn og unglingar

Staðfesta á greiningu sykursýki af tegund 2 áður en meðferð með metformini hefst.

Ekki hefur orðið vart við nein áhrif metformins á vöxt og kynþroska í klínískum samanburðarrannsóknnum sem stóðu í eitt ár, en engar langtímaupplýsingar um þessi tilteknu atriði eru fáanlegar. Því er mælt með að fylgt sé vandlega eftir áhrifum metformins á þessa þætti hjá börnum sem fá metformin, einkum þeim sem ekki eru komin á kynþroskaaldur.

### Börn á aldrinum 10 til 12 ára

Ekki tóku nema 15 börn 10-12 ára þátt í klínísku samanburðarrannsóknunum sem gerðar voru á börnum og unglिंगum. Þótt virkni og öryggi af metformini hjá þessum börnum væru ekki frábrugðin virkni og öryggi hjá eldri börnum og unglिंगum, er ráðlegt að gæta sérstakrar varúðar þegar lyfið er ávísað á börn milli 10 og 12 ára aldurs.

### Aðrar varúðarráðstafanir

- Allir sjúklingar eiga að halda áfram á sínu mataræði með reglulegri dreifingu kolvetnaneyslu yfir daginn. Sjúklingar í yfirþyngd skulu halda áfram á orkusnauðu fæði.
- Hefðbundnar sykursýkismælingar skulu framkvæmdar reglulega.
- Metformin getur minnkað þéttni B12-vítamíns í sermi. Hætta á lítilli þéttni B12-vítamíns í sermi eykst með auknum skömmtum af metformini, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda skorti á B12-vítamíni. Ef grunur er um skort á B12-vítamíni (svo sem ef vart verður við blóðleysi eða taugakvilla) á að mæla B12-vítamín í sermi. Nauðsynlegt getur verið að mæla B12- vítamín reglulega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir skort á B12-vítamíni. Halda á meðferð með metformini áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppbótarmeðferð við skorti á B12-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.
- Metformin eitt sér veldur ekki blóðsykurslækkun, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar það er notað ásamt insúlíni eða öðrum sykursýkilslyfjum til inntöku (t.d. súlfonýlurealyfjum eða meglitiníðum).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Óráðlegar samsetningar

#### *Áfengi*

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

#### *Joðskuggaefni*

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformins og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.4.

### Samsetningar sem krefjast varúðarráðstafana

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angítensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformins.

Lyf með blóðsykurshækkandi verkun (t.d. sykursterar (altækir og staðbundnir) og adrenhermandi lyf) Þörf getur verið fyrir tíðari blóðsykursmælingar, einkum í byrjun meðferðar. Ef nauðsyn þykir stillið skammta metformins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar gjöf þess er hætt.

*Flutningsprótein fyrir lífrænar katjónir (organic cation transporters, OCT)*  
Metformin er hvarfefni fyrir bæði OCT1 og OCT2 flutningspróteinin.

Gjöf metformins samhliða

- Efnum sem hamla virkni OCT1 (svo sem verapamíli) getur dregið úr virkni metformins.
- Efnum sem virkja virkni OCT1 (svo sem rifampicíni) getur aukið frásog metformins frá meltingarvegi og virkni lyfsins.
- Efnum sem hamla virkni OCT2 (svo sem cimetidíni, dolutegravíri, ranolazíni, trímétóprími, vandetaníbi eða isavukónazóli) getur dregið úr brotthvarfi metformins um nýru og þannig leitt til aukinnar þéttni metformins í plasma.
- Efnum sem hamla virkni bæði OCT1 og OCT2 (svo sem crizotiníbi eða olaparíbi) getur breytt virkni metformina og brotthvarfi þess um nýru.

Því er ráðlagt að gæta varúðar, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þegar þessi lyf eru gefin samhliða metformini, vegna þess að þéttni metformins í plasma gæti aukist. Ef nauðsyn krefur má íhuga að breyta skömmtum af metformini vegna þess að efni sem hamla eða virkja virkni OCT-flutningspróteina geta breytt virkni metformins.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Ómeðhöndluð blóðsykurhækkun í kringum getnað og á meðgöngu tengist aukinni hættu á meðfæddri vansköpun, fósturláti, meðgönguháþrýstingi, meðgöngueitrun og burðarmálsdauða. Á meðgöngu er mikilvægt að halda blóðsykri eins eðlilegum og kostur er, til að draga úr hættu á skaðlegum áhrifum tengdum blóðsykurhækkun á móður og barn.

Metformin fer yfir fylgju í magni sem getur náð sömu þéttni í blóði fósturs og hjá móðurinni.

Mikið magn gagna um þungaðar konur (meira en 1000 meðgöngur með útsetningu fyrir lyfinu) úr hóprannsókn sem byggði á tilvikaskrá og úr birtum gögnum (safngreiningar, klínískar rannsóknir og gagnagrunnar) bendir ekki til aukinnar hættu á meðfæddum vansköpunum eða eituráhrifa á fóstur eða nýbura eftir útsetningu fyrir metformini í kringum getnað og/eða á meðgöngu.

Takmarkaðar vísbendingar liggja fyrir um áhrif metformins á langtímaþróun líkamsþyngdar hjá börnum sem eru útsett fyrir lyfinu í móðurkviði og ekki er unnt að draga ályktanir af þeim. Metformin virðist ekki hafa neikvæð áhrif á hreyfi- eða félagsþroska allt að 4 ára gamalla barna sem eru útsett fyrir lyfinu í móðurkviði, en gögn úr langtímarannsóknum eru takmörkuð.

Ef klínísk þörf krefur má íhuga notkun metformins á meðgöngu og í kringum getnað, ásamt insúlíni eða í stað þess.

##### Brjóstgjöf

Metformin skilst út í brjóstamjólki kvenna. Engar aukaverkanir hafa sést hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti. Hins vegar er brjóstgjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með metformini stendur vegna þess að fyrirliggjandi gögn eru takmörkuð. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf þar sem tekið er tillit til ávinnings af brjóstgjöf á móti hugsanlegri hættu á aukaverkunum á barnið.

##### Frjósemi

Metformin hafði ekki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta þegar það var gefið í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag, sem er um það bil þrefaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanburði á líkamsyfirborði.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metformin sem einlyfjameðferð veldur ekki of lágum blóðsykri og þess vegna hefur það engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Hins vegar skal vara sjúklinga við hættunni á of lágum blóðsykri þegar metformin er gefið ásamt öðrum sykursýkislyfjum (t.d. súlfonýlurea, insúlíni eða meglitiníði).

## 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir við upphaf meðferðar eru ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og lystarleysi, en þær ganga yfirleitt yfir af sjálfu sér. Til að koma í veg fyrir þær er mælt með því að taka dagsskammtinn af metformini í tvennu eða þrennu lagi og auka skammtana smám saman.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við meðferð með metformini. Tíðniflokkun er sem hér segir:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

### Efnaskipti og næring

#### *Algengar*

- Lækkuð gildi B12-vítamíns/skortur á B12-vítamíni (sjá kafla 4.4).

#### *Koma örsjaldan fyrir*

- Mjólkursýrublóðsýring (sjá kafla 4.4).

### Taugakerfi

#### *Algengar*

- Truflun á bragðskyni.

### Meltingarfæri

#### *Mjög algengar*

- Kvillar í meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi. Þessar aukaverkanir koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og lagast yfirleitt af sjálfu sér. Til þess að koma í veg fyrir þær er ráðlegt að taka metformin inn í 2 eða 3 skömmtum á dag með eða eftir máltíð. Lyfið þolist betur í meltingarfærum ef skammturinn er aukinn hægt.

### Lifur og gall

#### *Koma örsjaldan fyrir*

- Einstaka tilfelli óeðlilegra prófa á starfsemi lifrar eða lifrabólgu sem hjaðnar eftir að töku metformins er hætt.

### Húð og undirhúð

#### *Koma örsjaldan fyrir*

- Húðviðbrögð eins og hörundsroði, kláði, ofsakláði

### Börn og unglingar

Í upplýsingum sem birtar hafa verið og fram hafa komið eftir markaðssetningu og klínískum rannsóknum á takmörkuðum sjúklingahópi barna og unglunga á aldrinum 10-16 ára sem fengu meðferð í 1 ár voru aukaverkanir sem tilkynnt var um svipaðar að eðli og alvarleika og þær sem komu fram hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Sést hefur að allt að 85 g af metformin hýdróklóríði hefur ekki valdið of lágum blóðsykri, þó að til mjólkursýrublóðsýringar hafi komið undir þannig kringumstæðum. Mikil ofskömmun metformins eða metformin meðferð samhliða áhættuþáttum geta leitt til mjólkursýrublóðsýringar.

Mjólkursýrublóðsýring er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla á sjúkrahúsi. Árangursríkasta aðferðin til að fjarlægja laktat og metformin er með blóðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blóðsykurslækkandi lyf nema insúlín. Bígvaníð, ATC flokkur: A10BA02

#### Verkunarháttur

Metformin er bígvaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósu í plasma. Það örvar ekki seyti insúlíns og þess vegna veldur það ekki of lágum blóðsykri.

Verkun metformins er þrens konar:

- dregur úr framleiðslu lifrarglúkósu með því að hindra nýmyndun glúkósu og losun glýkógens.
- í vöðva, með því að auka insúlínnæmi, bæta upptöku og nýtingu glúkósu í úttaugakerfi.
- og seinka frásogi glúkósu frá smáþörmum.

Metformin örvar framleiðslu innanfrumuglýkógens með því að verka á glýkógensýntasa.

Metformin eykur flutningsgetu allra glúkósu flutningshimnanna (GLUTs) sem eru þekktar fram að þessu.

#### Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum var notkun metformins tengd annað hvort stöðugri þyngd eða minniháttar þyngdartapi.

Óháð verkun metformins á blóðsykurshækkun hefur það hagstæða verkun á umbrot fitu hjá mönnum. Sýnt hefur verið fram á þetta, með læknaingalegum skömmum, í meðal löngum til langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformin lækkar heildar kólesteról, LDL kólesteról og magn þríglýseríða.

#### Klínísk verkun

Framvirk slembirannsókn (UKPDS) hefur staðfest langtímagagn af öflugri stjórn á glúkósu í blóði hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Greining á árangri offitusjúklinga sem meðhöndlaðir voru með metformini eftir að megrunarkúr einn og sér mistókst sýndi:

- marktæka minnkun á raunhættu á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum í metformin hópnum (29,8 tilfelli/1000 sjúklingsár) á móti megrunarkúr einum sér (43,3 tilfelli/1000 sjúklingsár),  $p=0,0023$ , og á móti sameinuðu hópnum sem fengu einlyfjameðferð með súlfonýlurea lyfjum eða insúlíni (40,1 tilfelli/1000 sjúklingsárum),  $p=0,0034$ ;
- marktæka minnkun á raunhættu á dánartíðni vegna sykursýki: metformin 7,5 tilfelli/1000 sjúklingsár, megrunarkúr einn sér 12,7 tilfelli/1000 sjúklingsár,  $p=0,017$ ;
- marktæka minnkun á raunhættu á heildardánartíðni: metformin 13,5 tilfelli/1000 sjúklingsár á móti megrunarkúr einum saman 20,6 tilfelli/1000 sjúklingsár ( $p=0,011$ ), og móti sameinuðu

- hópnum sem fengu einlyfjameðferð með sulfonýlurea lyfjum eða insúlíni 18,9 tilfelli/1000 sjúklingsár ( $p=0,021$ );
- marktæka minnkun á raunhættu á fleygdrepi í hjarta: metformin 11 tilfelli/1000 sjúklingsár á móti megrunarkúr einum sér 18 tilfelli/1000 sjúklingsár ( $p=0,01$ ).

Ekki hafa komið niðurstöður varðandi klínískt gagn af meðferð með metformini sem annar valmöguleiki, gefið ásamt sulfonýlurea.

Varðandi sykursýki af tegund 1, hefur metformin ásamt insúlíni verið notað fyrir valda sjúklinga, en ekki hefur verið formlega sýnt fram á klínískt gagn þessarar samsetningar.

### Börn og unglingar

Klínískar samanburðarrannsóknir á takmörkuðum fjölda barna og unglinga á aldrinum 10-16 ára sem fengu lyfið í 1 ár sýndu álíka svörun á blóðsykursstjórnun og hjá fullorðnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku metformin hýdróklóríð töflu næst hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) á u.þ.b. 2,5 klukkustundum ( $t_{max}$ ). Nýting 500 mg eða 850 mg metformin hýdróklóríð taflna er u.þ.b. 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir skammt til inntöku, var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir inntöku getur frásög metformins mettast og er ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf varðandi frásög metformins séu ekki línuleg.

Eftir ráðlagða skammta og skammtaáætlun metformins næst stöðugur plasmastyrkur innan 24-48 klukkustunda og er hann yfirleitt minni en 1 míkróg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknunum fór hámarks magn metformins í plasma ( $C_{max}$ ) ekki yfir 5 míkróg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr frásogi og seinkar lítilliga frásogi metformins. Eftir inntöku 850 mg töflu, sást 40% lægri hámarksplasmastyrkur, 25% minnkun á AUC (flatarmál undir blóðþéttiferli) og 35 mínútna lenging á tímanum sem tók að ná hámarksstyrk í plasma. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

### Dreifing

Plasmapróteinbinding er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarksblóðþéttni er lægri en hámarksplasmaþéttni og næst u.þ.b. á sama tíma. Að öllum líkindum eru það rauðu blóðkornin sem auka dreifingarrými. Meðaldreifingarrúmmál  $V_d$  er á bilinu 63-276 l.

### Umbrot

Metformin útskilst óbreytt með þvagi. Engin umbrotsefni þekkjast hjá mönnum.

### Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformins er  $> 400$  ml/mín., sem gefur til kynna að brotthvarf metformins er með gauklasíun og pípluseyti. Eftir inntöku er lokahelmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 6,5 klukkustundir. Við skerðingu á nýrnastarfsemi minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og þess vegna lengist helmingunartími brotthvarfs, sem hefur í för með sér aukið magn metformins í plasma.

### Eiginleikar hjá sérstökum sjúklingahópum

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Lítið er tiltækt af gögnum um notkun hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi og ekki hefur verið unnt að leggja áreiðanlegt mat á almenna útsetningu fyrir metformini hjá þessum undirhópi sjúklinga, borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Því á að byggja breytingar á skammtastærð á því hvað hefur klíníska verkun og þolist (sjá kafla 4.2).



### *Börn og unglingar*

Rannsókn á stökum skömmtum: Eftir staka skammta af 500 mg af metforminhýdróklóríði sáust svipuð lyfjahvarfafræðileg einkenni hjá börnum og hjá heilbrigðum fullorðnum.

Rannsókn á mörgum skömmtum: Upplýsingarnar ná aðeins til einnar rannsóknar. Eftir endurtekna 500 mg skammta tvisvar á dag í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) og altæk útsetning (AUC<sub>0-t</sub>) um u.þ.b. 33% og 40%, hvort um sig, samanborið við fullorðna sykursýkissjúklinga sem fengu endurtekna 500 mg skammta tvisvar á dag í 14 daga. Vegna þess að skammturinn er stilltur fyrir hvern og einn á grundvelli blóðsykursstýringar, hefur þetta takmarkaða kíníska þýðingu.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Póvídon

Sterínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

*Filmuhúð:*

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

*Glærar PVC/ál eða ógegnisæjar PVC/ál þynnur*

500 mg töflur: 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 120, 200 filmuhúðaðar töflur

850 mg töflur: 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 filmuhúðaðar töflur

1000 mg töflur: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 400 filmuhúðaðar töflur

*HDPE eða PP töfluglas með HDPE/LDPE smelluloki*

500 mg töflur: 30, 40, 90, 100, 200, 250 filmuhúðaðar töflur

850 mg töflur: 30, 90, 100, 250 filmuhúðaðar töflur

1000 mg töflur: 20, 30, 60, 90, 100, 180, 200, 250, 400, 500 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/09/055/01-03

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. nóvember 2010.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. desember 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

31. maí 2023.