

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

GLUCOPHAGE 1000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1000 mg metforminhýdróklóríð samsvarandi 780 mg af metformini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, eggлага, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, 19 mm x 10,5 mm að stærð og 6,4 mm að þykkt, með deilistriki á báðum hliðum og “1000” greipt öðrum megin á töflurnar. Töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við sykursýki af tegund 2, einkum hjá yfirþyngdarsjúklingum, þegar stjórn á mataræði og hreyfing ein sér skila sér ekki í nægilegri stjórn á blóðsykri.

- Hjá fullorðnum má nota Glucophage sem einlyfjameðferð eða með öðrum sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni.
- Hjá börnum frá 10 ára aldri og unglingum má nota Glucophage sem einlyfjameðferð eða með insúlíni.

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gauksúðunarahraði ≥ 90 ml/mín.)

Einlyfjameðferð og meðferð ásamt öðrum sykursýkislyfjum til inntöku

Venjulegur byrjunarskammtur er 500 mg eða 850 mg af metforminhýdróklóríði 2-3 svar á dag, gefinn með eða eftir máltíð.

Eftir 10-15 daga skal aðlagða skammtinn eftir niðurstöðum blóðsykursmælinga. Lyfið þolist betur í maga ef skammturinn er aukinn hægt.

Gefa má sjúklingum sem fá stóran metforminhýdróklóríð skammt (2-3 g á dag), eina Glucophage 1000 mg filmuhúðaða töflu í stað tveggja Glucophage 500 mg filmuhúðaðra taflna.

Ráðlagður hámarksskammtur af metforminhýdróklóríði er 3 g á dag, gefnir sem 3 aðskildir skammtar.

Ef ætlunin er að skipta um sykursýkislyf til inntöku: Hættið töku lyfsins og hefjið töku metformins í skammti eins og að ofan greinir.

Ásamt insúlíni

Nota má metformín og insúlín saman í samsettri meðferð til að ná betri stjórn á blóðsykri. Metformínhydróklóríð er gefið í venjulegum byrjunarskammti, 500 mg eða 850 mg 2-3 svar á dag, en insúlínskammturinn er stilltur eftir blóðsykursmælingum.

Aldraðir

Vegna möguleika á skertri nýrnastarfsemi hjá eldri einstaklingum, skal stilla skammta metformíns 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 metformín 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 oftár, 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 metformíni. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.
30-44	1000 mg	
<30	-	Ekki má nota metformín

Börn

Einlyfjameðferð eða gefið ásamt insúlíni

- Glucophage má nota fyrir börn frá 10 ára aldri og unglinga.
- Venjulegur upphafsskammtur er 500 mg eða 850 mg af metformínhydróklóríði einu sinni á dag með eða eftir mat.

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

Lyfið þolist betur í maga og þörmum ef skammturinn er aukinn hægt. Ráðlagður hámarksskammtur af metformínhydróklóríði er 2 g á dag, tekinn í 2 eða 3 aðskildum skömmtum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir metformíni eða einhverju hjálparefnanna 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: vökvapurð, alvarleg sýking, lost.
- Sjúkdómar sem geta valdið súrefnisskort í vefjum (einkum bráðir sjúkdómar eða versnun langvinnra sjúkdóma) eins og: hjartabilun, öndunarfærabilun, nýlegt hjartaáfall, lost.
- Lifrabílu, 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 metformín 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 metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín 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 metformín 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.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma:

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heynarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versnunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gauksúslunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gauksúslunarhraða < 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 metformín ef reglulega er fylgst með hjartastarfsemi og nýrnastarfsemi.

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

Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns 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 metformínmeðferð. 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

Staðfesta á greiningu sykursýki af tegund 2 áður en meðferð með metformíni hefst. Ekki hefur orðið vart við nein áhrif metformíns á vöxt og kynþroska í klínískum samanburðarrannsóknunum sem stóðu í eitt ár, en engar langtímaupplýsingar um þessi tilteknu atriði eru fáanlegar. Því er mælt með að fylgt sé vandlega eftir áhrifum metformíns á þessa þætti hjá börnum sem fá metformín, 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 hjá börnum og unglingum. Þótt virkni og öryggi metformíns hjá börnum á þessum aldri væru ekki frábrugðin virkni og öryggi hjá eldri börnum og unglingum, er ráðlegt að gæta sérstakrar varúðar þegar lyfinu er ávísað fyrir börn milli 10 og 12 ára aldurs.

Aðrar varúðarráðstafanir

Allir sjúklingar eiga að halda áfram á sínu mataræði með venjulegri dreifingu kolvetnaneyslu yfir daginn. Offitusjúklingar skulu halda áfram á orkusnauðu fæði.

Hefðbundnar sykursýkismælingar skulu framkvæmdar reglulega.

Metformín getur minnkað þéttni B₁₂-vítamíns í sermi. Hætta á lítilli þéttni B₁₂-vítamíns í sermi eykst með auknum skömmtum af metformíni, 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 metformíni áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppþótarmeðferð við skorti á B₁₂-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Metformín eitt sér veldur ekki blóðsykurslækkun, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar það er notað ásamt insúlíni eða öðrum sykursýkislyfjum 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 metformíns 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 varúðar við notkun

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, angiotensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða-notkun þeirra og metformíns.

Lyf sem valda hækkun á blóðsykursgildum (t.d. sykurbarksterar (altækir og staðbundnir), og adrenvirk lyf)

Þörf getur verið fyrir tíðari blóðsykursmælingar, einkum í byrjun meðferðar.

Ef nauðsyn þykir stillið skammta metformíns meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar gjöf þess er hætt.

Flutningsprótein fyrir lífrænar katjónir (organic cation transporters, OCT)

Metformín er hvarfefni fyrir bæði OCT1 og OCT2 flutningspróteinin.

Gjöf metformíns samhliða

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

Því er ráðlagt að gæta varúðar, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þegar þessi lyf eru gefin samhliða metformíni, vegna þess að þéttni metformíns í plasma gæti aukist.

Ef nauðsyn krefur má íhuga að breyta skömmtum af metformíni vegna þess að efni sem hamla eða virkja virkni OCT-flutningspróteina geta breytt virkni metformíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

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.

Metformín 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 metformíni 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 langtímarannsóknunum eru takmörkuð.

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

Brjóstagjöf

Metformin skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Ekki hefur orðið vart við neinar aukaverkanir hjá börnum sem höfð eru á brjósti. Vegna þess að aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar er þó ekki mælt með brjóstagjöf meðan á meðferð með metformini stendur. Taka verður ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf með tilliti til ávinnings af brjóstagjöf og hugsanlegri hættu á aukaverkunum hjá barninu.

Frjósemi

Metformin hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum þegar það var gefið í háum skömmtum, allt að 600 mg/kg/dag sem er um það bil þrisvar sinnum hámarks ráðlagður dagsskammtur fyrir menn byggt á samanburði á líkamsyfirborði.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

Hins vegar skal vara sjúklinga við hættunni á blóðsykurslækkun þegar metformin er gefið ásamt öðrum sykursýkislyfjum (t.d. súlfonýlurealyfjum, insúlíni eða meglitiníðum).

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 $\geq 1/100$, $< 1/10$; sjaldgæfar $\geq 1/1000$, $< 1/100$; mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Efnaskipti og næring

Algengar

- Lækkun 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 mat. Lyfið þolist betur í maga og þörmum ef skammturinn er aukinn hægt.

Lifur og gall

Koma örsjaldan fyrir

- Einstaka tilfelli óeðlilegra lifrarprófa eða lifrabólgu sem batnar eftir að töku metformins er hætt.

Húð og undirhúð

Koma örsjaldan fyrir

- Húðkvillar eins og hörundsroði, kláði, ofsakláði

Börn

Í upplýsingum sem birtar hafa verið og fram hafa komið eftir markaðssetningu og klínískum rannsóknum á takmörkuðum sjúklingahópi barna og unglinga 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.

4.9 Ofskömmun

Sést hefur að allt að 85 g af metforminhýdróklóríði hefur ekki valdið blóðsykurslækkun, þó að til mjólkursýrublóðsýringar hafi komið undir þannig kringumstæðum. Mikil ofskömmun ásamt áhættu vegna metformins getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Mjólkursýrublóðsýring er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla tafarlaust á sjúkrahúsi. Árangursríkasta aðferðin til að fjarlægja laktat og metformin úr blóði 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, sem verkar gegn bæði undirliggjandi blóðsykurhækkun og blóðsykurhækkun eftir máltíð. Það örvar ekki seyti insúlíns og þess vegna veldur það ekki blóðsykurslækkun.

Metformin dregur úr undirliggjandi blóðinsúlínhækkun og ásamt insúlíni dregur það úr þörf fyrir insúlín.

Verkun metformins gegn blóðsykurhækkun verður með margvíslegum verkunarhætti:

Metformin minnkar glúkósamyndun í lifur.

Metformin auðveldar upptöku og nýtingu glúkósa í útlægum vefjum, að hluta til með því að auka verkun insúlíns.

Metformin breytir umbroti glúkósa í þörmum: Upptaka úr blóðrásinni er aukin og frásog úr fæðu er minnkað. Meðal annarra verkunarhátta sem tengjast þörmum er aukning á seytingu glúkagonlíks peptíðs 1 (GLP-1) og minnkun á endurupptöku á gallskýrum. Metformin breytir örveruflóru þarma.

Metformin getur bætt blóðfitumynd hjá einstaklingum með blóðfituhækkun.

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

Metformin örvar virkni adenósín mónófosfat prótein kínasa (AMPK) og eykur flutningsgetu allra glúkósuflutningshimnupróteina (GLUTs).

Klínísk verkun

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

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

- Marktæk minnkun á hættu 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 hópnum í samsettri súlfonýlurea og insúlín einlyfjameðferðar (40,1 tilfelli/1000 sjúklingsárum), $p=0,0034$;
- marktæk minnkun á hættu á dánartíðni vegna sykursýki: metformin 7,5 tilfelli/1000 sjúklingsár, megrunarkúr einn sér 12,7 tilfelli/1000 sjúklingsár, $p=0,017$;
- marktæk minnkun á hættu á heildardánartíðni: metformin 13,5 tilfelli/1000 sjúklingsár á móti megrunarkúr einum saman 20,6 tilfelli/1000 sjúklingsár ($p=0,011$), og móti hópnum í samsettri súlfonýlurea og insúlín einlyfjameðferð 18,9 tilfelli/1000 sjúklingsár ($p=0,021$);
- marktæk minnkun á hættu á hjartaáfalli: metformin 11 tilfelli/1000 sjúklingsár á móti megrunarkúr einum saman 18 tilfelli/1000 sjúklingsár ($p=0,01$)

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku metforminhýdróklóríð töflu næst hámarksþéttni í plasma (C_{max}) á u.þ.b. 2,5 klukkustundum (t_{max}). Heildaraðgengi 500 mg eða 850 mg metforminhýdróklóríð taflna er u.þ.b. 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Eftir einn skammt til inntöku, var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

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

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

Fæða dregur úr frásogi og seinkar lítillaga 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. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Dreifing

Plasmapróteinbinding er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarksblóðþéttni er lægri en plasmþéttni 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 klíniska verkun og þolist (sjá kafla 4.2).

Börn

Rannsókn á stökum skömmtum: Eftir staka skammta 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 hámarksplasmþéttni (C_{max}) og altæk útsetning (AUC_{0-t}) 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 blóðsykursstyringar, hefur þetta takmarkaða klíniska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Póvídon K 30

Magnesiumsterat.

Filmuhúð
Hýprómellósa
Makrógól 400
Makrógól 8000.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

1(x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 eða 600 töflur í þynnupakkningum (PVC-ál).
20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 eða 600 töflur í plastglösum (pólýetýlen hár þéttleiki) með barnaöryggislöki (pólýprópýlen).

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

Merck Santé s.a.s.
37 rue Saint Romain
F-69379 Lyon 8
Frakklandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/01/019/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júlí 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. ágúst 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. mars 2025.