

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Vitabalans 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Metformin Vitabalans 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

500 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiinia.

1000 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

500 mg: valkoinen, kapselin muotoinen, kupera tabletti, jossa jakouurre, mitat 7,5x18 mm.

1000 mg: valkoinen, kapselin muotoinen, kupera tabletti jaossa jakouurre, mitat 10x21 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyyppin 2 diabeteksen (diabetes mellitus) hoitoon, varsinkin ylipainoisille potilaille, joiden veren glukoosipitoisuuden ei saada riittävän hyvin hallintaan ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Aikuisille, Metformin Vitabalansia voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille Metformin Vitabalansia voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa.

On osoitettu, että ylipainoisten aikuisten tyyppin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensisijaisesti metformiinilla ruokavaliohoidon epäonnistuttua (ks. kohta 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR \geq 90 ml/min)

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa

Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Annosta on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Suuria annoksia (2-3 g päivässä) metformiinihydrokloridia saavia potilaita hoidettaessa kaksi Metformin Vitabalans 500 mg tablettia voidaan korvata yhdellä Metformin Vitabalans 1000 mg tabletilla.

Suurin suositeltava metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Jos suunnitellaan siirtymistä toisesta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä metformiiniin, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan metformiinihydrokloridi yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisena aloitusannoksena 500 mg tai 850 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa. Samalla insuliiniannos määritellään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

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

Iäkkäät potilaat

Koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiinihydrokloridiannos on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (ks. kohta 4.4.)

Pediatriset potilaat

Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa

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

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

Antotapa

Metformin Vitabalans -kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ainoastaan suun kautta otettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Metformin Vitabalans on kontraindusoitu potilaille, joilla on:

- yliherkkyyys metformiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu kuten

- kuivuminen
- vaikea infektio
- šokki
- jodia sisältävän varjoaineen anto suoneen (ks. kohta 4.4).
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - šokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Leikkaushoito

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

Muita varotoimia

Potilaan on noudatettava edelleen ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu aina koko päivän ajalle. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava niukasti energiaa sisältävän ruokavalion noudattamista.

Diabetesta on seurattava säännöllisesti tavanomaisin laboratoriotutkimuksin.

Metformiini ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalisten diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetes (diabetes mellitus) diagnoosi pitää varmistaa ennen metformiinihydrokloridihoidon aloittamista.

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinihydrokloridin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kasvuun tai murrosikään. Tuloksia pitkäaikaisen hoidon vaikutuksista kasvuun ja murrosikään ei kuitenkaan ole saatavilla. Siksi suositellaan, että metformiinihydrokloridin vaikutuksia kasvuun ja murrosikään seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja erityisesti esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

10–12-vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10–12-vuotiasta lasta. Vaikka metformiinihydrokloridin tehossa ja turvallisuudessa ei ollut eroa näiden lasten ja vanhempien lasten ja nuorten välillä, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabeteksen tai raskausdiabeteksen huonoon hoitotasapainoon raskauden aikana liittyy suurentunut synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riski.

Niukat tiedot metformiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Eläinkokeissa ei ole saatu viitteitä haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, ei diabeteksen hoito metformiinihydrokloridilla ole suositeltavaa. Insuliinia tulisi käyttää veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseen sikiön epämuodostumariskin alentamiseksi.

Imetys

Metformiini erittyy äidinmaitoon. Imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei imetystä suositella metformiinihydrokloridihoidon aikana. Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

Fertiliteetti

Metformiinilla ei ollut vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin jopa 600 mg/kg/vrk:n annoksina, mikä vastaa noin kolminkertaista ihmiselle suositeltua suurinta vuorokausiannosta perustuen kehon pinta-alavertailuun.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksinään käytettynä metformiinihydrokloridihoito ei pienennä liikaa veren glukoosipitoisuutta (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini tai meglitinidit).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihydrokloridihoidon yhteydessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),
- Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$),
- Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$),
- Harvinainen ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$),
- Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$),
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset: Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4)

Alentunut B12-vitamiinin imeytyminen ja pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihydrokloridihoidossa. Jos potilaalla esiintyy megaloblastianemiaa, tulee metformiinihoidon vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvittäessä.

Hermosto

Yleinen: makuhäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmiten hoidon alkuvaiheessa ja ne yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiinihydrokloridi otetaan 2-3 päiväannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: yksittäisiä raportteja epänormaaleista maksa-arvoista tai maksatulehduksesta, jotka ovat parantuneet metformiinihydrokloridihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinaiset: ihoreaktiot kuten punotus, kutina, urtikaria

Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen myyntiintulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana rajoitettu määrä vuoden ajan lääkitystä saavia 10–16-vuotiaita potilaita, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI- 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole todettu edes 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksista, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näitä annoksia käytettäessä. Metformiinihydrokloridin suuri yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Metformiinihydrokloridi on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- 1) vähentämällä maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolysyä.
- 2) lisäämällä insuliinierkkyyttä lihaksissa, parantamalla periferistä glukoosin soluunottoa ja käyttöä.
- 3) ja hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiini kiihdyttää solusisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten tunnettujen glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Metformiinilla on ihmisen rasva-aineenvaihduntaan edullinen vaikutus, joka ei ole yhteydessä sen suurentunutta verensokeripitoisuutta pienentävään vaikutukseen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Kliininen teho

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

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinihydrokloridilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta), $p=0,0023$ ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta), $p=0,0034$;
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p=0,017$;
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta ($p=0,011$) ja verrattuna pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ($p=0,021$);
- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiinihydrokloridiryhmässä 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p=0,01$).

Metformiinihydrokloridin kliinistä hyötyä ei ole osoitettu, kun sitä on käytetty toissijaisena hoitomenetelmänä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Metformiinihydrokloridia ja insuliinia on käytetty yhdessä valikoidulle tyypin 1 diabetespotilaille, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

Pediatriset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin pienelle määrälle 10–16-vuotiaita lapsia ja nuoria, joita hoidettiin vuoden ajan, saatiin aikaan samanlainen vaste veren glukoosipitoisuuden suhteen kuin aikuisille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

C_{max} saavutetaan n. 2,5 tunnissa (T_{max}), kun metformiinitabletti on nielty. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditabeista on terveiden henkilöiden elimistössä noin 50–60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Suosittelulla metformiinihydrokloridiannoksilla ja antovälillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24–48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa plasman suurin metformiinipitoisuus (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg tabletin nielemisen jälkeen havaittiin 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, 25 %:n lasku kokonaispitoisuudessa (AUC) ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuus on pienempi kuin plasman ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Veren punasolut edustavat todennäköisemmin toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) asettuu välille 63–276 l.

Aineenvaihdunta

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaisherästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneeseen metformiinipitoisuuteen.

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: Niellyn 500 mg kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikan on havaittu olevan lapsipotilaissa samanlaista kuin terveissä aikuisissa.

Moniannostutkimus: Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annoksella 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan lapsipotilailla huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 33 % ja systeemien altistus (AUC_{0-t}) noin 40 % pienempi verrattaessa diabetesta sairastaviin aikuisiin, jotka saivat 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren glukoosipitoisuuden perusteella, tällä ei ole kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Magnesiumstearaatti
Polydeksstroosi
Povidoni 29–32
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

30, 60, 100 tai 200 tablettia tablettipurkissa (purkki HDPE muovia, kansi LDPE muovia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500 mg: MTnr 29764 (FI)

1000 mg: MTnr 29765(FI)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.09.2012/30.03.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Metformin Vitabalans 500 mg filmdragerade tabletter
Metformin Vitabalans 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg: en filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 500 mg motsvarande 390 mg metformin.
1000 mg: en filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 1000 mg motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

500 mg: vita, kapselformade, konvexa tabletter med brytskåra, dimensioner 7,5x18 mm.
1000 mg: vita, kapselformade, konvexa tabletter med brytskåra, dimensioner 10x21 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 till 3 gånger dagligen i samband med eller efter måltid. Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans.

Patienter som får stora doser av metforminhydroklorid (2-3 g dagligen) kan ersätta två Metformin Vitabalans 500 mg med en Metformin Vitabalans 1000 mg tablett.

Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, uppdelat på 3 dagliga doser.

Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: Sluta behandlingen med det andra medlet och starta metforminhydroklorid med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Äldre

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

Pediatrik population

Monoterapi och kombination med insulin

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

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

Administreringsätt

Metformin Vitabalans filmdragerade tabletter är endast avsedda för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Metformin Vitabalans är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion

- chock
- intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4).
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- leverinsufficiens, akut alkoholtoxikation, alkoholism

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Njurfunktion

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

Kirurgiska ingrepp

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

Övriga försiktighetsåtgärder

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

Sedvanliga laborietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

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

Pediatrisk population

Diagnosen för typ 2 diabetes skall bekräftas innan behandlingen med metforminhydroklorid startar.

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

Barn mellan 10 och 12 år

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Okontrollerad diabetes under graviditet (graviditetsdiabetes eller permanent diabetes) förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar och perinatal dödlighet.

De begränsade data som finns från användning av metforminhydroklorid hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid och under graviditet, rekommenderas det att diabetesen inte behandlas med metforminhydroklorid utan med insulin för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för missbildningar hos fostret.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjolk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metforminhydroklorid. Vid bedömning om amning ska avbrytas, bör nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar hos barnet vägas in.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metforminhydroklorid används i kombination med andra antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinider).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med metforminhydroklorid enligt följande frekvensindelning:

- Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)
- Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktatacidos (se avsnitt 4.4)

En minskning av absorptionen av vitamin B 12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats av metforminhydroklorid under lång tid. Övervägande av en sådan etiologi rekommenderas för patienter med megaloblastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: smakförändring

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas det att metforminhydroklorid tas två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynt: enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metforminhydroklorid.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynt: hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria

Pediatrik population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år var biverkningsprofilen likande den som observerades hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhydrokloriddoser 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 medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metforminhydroklorid 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 kan verka via 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 hittills kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

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

Klinisk Effekt

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

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlas med metforminhydroklorid efter misslyckande av diet som enda behandlingen visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metforminhydrokloridgruppen (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: metforminhydroklorid 7,5 fall/1000 patientår, jämfört med enbart diet 12,7 fall/ 1000 patientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metforminhydroklorid 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: metforminhydroklorid 11 fall/1000 patientår, jämfört med enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

När metforminhydroklorid 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 metforminhydroklorid och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

Pediatrik population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under 1 år uppvisades ett likande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Vid rekommenderade metforminhydrokloriddoser 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 maximala metforminplasmanivåer (C_{max}) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40% lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25% minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Maximal blodkoncentration är lägre än maximal plasmakoncentration och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym (V_d) låg mellan 63-276 l.

Metabolism

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

Eliminering

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 minskar renal clearance i förhållande till clearance av kreatin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Pediatrisk population

Studie på engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till barn och ungdomar har visat likande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

Studie på upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar reducerades plasmakoncentration C_{max} och systemisk exponering AUC_{0-t} med ungefär 33% respektive 40% jämfört med vuxna diabetiker som erhöll 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen är individuellt titrerad på glykemisk kontroll har detta begränsad klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
Hypromellos,
Makrogol 4000,
Magnesiumstearat,
Polydextros,
Povidon 29-32,
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60, 100, eller 200 tabletter i plastburk (burk HDPE plast och lock LDPE plast)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: MTnr 29764 (FI)
1000 mg: MTnr 29765(FI)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.09.2012/30.03.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.4.2020