

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Actavis 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

Metformin Actavis 850 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiinia

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 662,9 mg metformiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

500 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”MF”.

850 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”MH”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisiän diabeteksen (tyypin II diabetes, diabetes mellitus) hoitoon erityisesti ylipainoisilla potilailla, kun ruokavalioidolla tai fyysisellä harjoituksella ei saavuteta riittävän hyvää verensokeritasapainokontrollia. Metformin Actavista voidaan käyttää yksin tai se voidaan yhdistää muihin suun kautta otettaviin diabeteslääkkeisiin tai insuliiniin.

Diabeteksestä aiheutuvien komplikaatioiden määrän on havaittu vähentyneen käytettäessä metformiinia ensimmäisenä hoitovaihtoehtona ylipainon aiheuttaman tyypin II diabetesta sairastavilla potilailla, joiden ravintoterapia ei ole onnistunut (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja säännöllisesti hoidon aloittamisen jälkeen, ks. kohta 4.4.

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR ≥ 90 ml/min):

Monoterapia ja samanaikainen käyttö muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa

- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Annostus on säädettävä verensokeriarvojen mukaisesti 10-15 päivän käytön jälkeen. Varovainen annoksen nostaminen voi vähentää ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Metformiinin suositeltu maksimipäiväannos on 3 grammaa kolmeen annokseen jaettuna.
- Siirtyminen toisesta oraalista diabeteslääkkeestä metformiiniin: lopeta toinen lääkitys ja aloita metformiinilääkitys em. annostuksen mukaan.

Käyttö insuliinin kanssa

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää samanaikaisesti paremman verensokeritasapainon saavuttamiseksi. Metformiinia annetaan tavallisen aloitusannostuksen mukaisesti: 500 mg tai 850 mg 2 tai 3 kertaa päivässä ja insuliiniannostus säädetään verensokeriarvojen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Vanhemmilla ihmisillä on usein heikentynyt munuaistoiminta, siksi metformiiniannoksen on sovitettava munuaisten toiminnan mukaan ja sitä on seurattava säännöllisesti (ks. Kohta ”Munuaisten vajaatoiminta” alla ja kohta 4.4).

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.
30–44	1000 mg	Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen.

Pediatriset potilaat

Koska tietoa ei ole saatavilla, Metformin Actavista ei pidä käyttää lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)

Diabeteskooman esiaste.

- Akuutit tilat, jolloin munuaisten toiminnan vaihtelut ovat mahdollisia:
 - kuivuminen
 - vakava tulehdus
 - sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa hapen puutetta kudoksissa (erityisesti akuutti sairaus tai kroonisen sairauden paheneminen):
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - keuhkojen vajaatoiminta
 - äskettäinen sydänkohtaus
 - sokki
- Heikentynyt maksan toiminta, 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 verenpaine lääkkeiden, diurettien 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 laktaatti-pyruvaattisuhde.

Lääkärien on varoitettava potilaita maitohappoasidoosin riskistä ja kerrottava sen oireista.

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.

Vanhemmilla potilailla kehittyy usein oireeton munuaisten vajaatoiminta. Erityistä on noudatettava tapauksissa, joissa munuaistoiminta saattaa heikentyä, esim. kun potilaalla on nestehukkaa tai kun aloitetaan verenpaine- tai diureettilääkitys sekä silloin kun aloitetaan tulehduskipulääkehoito.

Sydämen toiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurempi hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski. Potilailla, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, metformiinia voidaan käyttää sydämen ja munuaisten toiminnan säännöllisen tarkkailuun.

Potilailla, joilla on akuutti ja epävakaa sydämen vajaatoiminta, metformiini on vasta-aiheinen (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 peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Muita varotoimia

Kaikkien potilaiden on jatkettava ruokavaliohoitoa, johon sisältyvät säännöllisesti koko päivälle jakautuvat hiilihydraattiannokset. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäenergistä ruokavaliota. Tavalliset diabeteksen hoitoon liittyvät laboratoriotestit on tehtävä säännöllisesti.

Metformiini yksinään ei aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuutta on noudatettava silloin kun metformiini kombinoidaan insuliiniin tai muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

Pediatriset potilaat

Ennen metformiinihoidon aloittamista, on varmistettava, että kyseessä on tyyppin 2 diabetes. Vuoden kestäneissä, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kasvuun tai murrosikään, mutta pitkäaikaistiedot tästä aiheesta puuttuvat. Tämän vuoksi suositellaan, että metformiinihoidon mahdollisia vaikutuksia kasvuun ja murrosikään seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja etenkin esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

10 - 12-vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui vain 15 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 10 - 12-vuotiaita. Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus 10 - 12-vuotiailla lapsilla ei eronnut verrattaessa vanhempiin lapsiin ja nuoriin, on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, 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, vajaan ravitsemuksen 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.

Lääkevalmisteet, joilla on luontaisesti hyperglykeemistä aktiivisuutta, kuten glukokortikoidit (systeminen tai paikallinen käyttö) ja sympatomimeetit

Verensokeripitoisuutta voi olla tarpeen seurata tiheämmin varsinkin hoidon alkuvaiheessa.

Metformiiniannosta on säädettävä tarpeen mukaan muun lääkevalmisteen käytön ja sen lopettamisen aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen hoitamattomaan diabetekseen (raskausdiabetes tai krooninen diabetes) liittyy suurentunut synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalikuolleisuuden riski.

Raskaudenaikaista metformiinin käyttöä koskevan rajallisen tiedon perusteella metformiini ei näyttäisi lisäävän synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen, raskaudenaikaiseen alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen (ks. myös kohta 5.3).

Raskautta suunniteltaessa ja raskauden aikana diabetestä ei suositella hoidettavan metformiinilla vaan tällöin tulee käyttää insuliinia. Insuliinin avulla verensokeriarvot pyritään pitämään mahdollisimman lähellä normaaliarvoja. Näin pienennetään epänormaalien verensokeriarvojen aiheuttamaa epämuodostumien riskiä.

Imetys

Metformiini erittyy äidinmaitoon. Imetettävillä vastasyntyneillä/lapsilla ei ole todettu haittavaikutuksia. Koska tietoa on kuitenkin vain rajallisesti, ei imetystä suositella metformiinihoidon aikana. Metformiiniilääkitystä harkittaessa on mietittävä imetyksen lopettamista, ja päätöksenteossa huomioitava niin imetyksestä saatavat hyödyt kuin lääkityksestä mahdollisesti lapselle aiheutuvat riskitkin.

Hedelmällisyys

Metformiini ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin 600 mg painokiloa kohden päivässä, mikä on noin 3-kertainen määrä verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäispäiväannokseen perustuen kehon pinta-alavertailuihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metformin Actavis ei monoterapiana aiheuta hypoglykemiaa, joten käytöllä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemiariskistä kun metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureaivalmisteet, insuliini, meglitinidit).

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon alkuvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus, jotka useimmiten häviävät itsestään. Niiden välttämiseksi on suositeltavaa ottaa metformiini 2-3 vuorokausiannoksena ja lisätä annoksia vähitellen.

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä metformiinihoidon yhteydessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu 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 arviointiin).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyvin harvinainen: Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Pitkäaikaisen metformiinin käytön yhteydessä B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen ja sen pitoisuuden aleneminen seerumissa. Tämä etiologia on huomioitava, jos potilaalla todetaan megaloplastinen anemia.

Hermosto:

Yleinen: Makuhäiriöt.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Gastrointestinaaliset häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut ja huonontunut ruokahalu. Näitä haittavaikutuksia ilmenee eniten hoidon alkuvaiheessa, ja oireet menevät useimmiten ohi itsestään. Tällaisten haittavaikutusten välttämiseksi metformiini olisi otettava kahtena tai kolmena päivittäisenä osa-annoksena aina ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Annoksen hidas ja asteittainen suurentaminen voi myös parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinaiset: Yksittäisiä poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa sekä yksittäisiä hepatiittitapauksia on raportoitu. Nämä tilanteet ovat korjaantuneet metformiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudus:

Hyvin harvinainen: Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina ja urtikaria.

Pediatriset potilaat

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana rajallinen määrä vuoden ajan metformiinilääkitystä saaneita 10 - 16-vuotiaita lapsia ja nuoria, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole havaittu alle 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt näillä annoksilla. Yliannostus tai yhteisvaikutusriski voi aiheuttaa maitohappoasidoosin. Maitohappoasidoosi on vakava akuutti tila, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Metformiini on suun kautta otettava diabeteslääke (biguanidi), jolla on anti-hyperglykeeminen vaikutus. Se alentaa sekä perus- että aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta plasmassa. Metformiini ei lisää insuliinin eritystä eikä näin ollen aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinin kolme vaikutusmekanismia:

- (1) Se vähentää glukoosin syntymistä maksassa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia.
- (2) Se lisää perifeeristen kudosten, erityisesti lihassolujen herkkyyttä insuliinille lisäämällä glukoosin perifeeraalista soluun ottoa sekä hyväksikäyttöä.
- (3) Se hidastaa glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini lisää solusisäistä glykokeenin syntyä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin.

Metformiini lisää solukalvojen glukoosi-välittäjien kuljetuskykyä (GLUT).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko painon pysyminen ennallaan tai vähäinen painon lasku.

Ihmisillä metformiinilla on, riippumatta sen vaikutuksista glykemiaan, suotuisa vaikutus lipidimetaboliaan. Keskipitkä- ja pitkäkestoisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu metformiinin vähentävän kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseriditasoja.

Kliininen tehokkuus

Satunnaistettu (UKPDS) tutkimus osoittaa verensokerikontrolleissa pitkäaikaisen hyödyn tyypin II diabeteksessa.

Metformiinihoidossa olleiden ylipainoisten potilaiden, joilla ruokavaliohoito ei ollut tehonnut, tulokset osoittivat:

- diabeteksen johtuvien komplikaatioiden riskin merkittävä väheneminen metformiinilääkitystä saaneiden ryhmässä (29,8 tapausta / 1000 potilasvuotta) verrattuna pelkkään ruokavaliohoitoon (43,3 tapausta / 1000 potilasvuotta), $p=0,0023$, sekä verrattuna sulfonyyliurea-yhdistelmähoitoon ja insuliinimonoterapiaan (40,1 tapausta / 1000 potilasvuotta), $p=0,0034$.
- diabetekseen liittyvien kuolemien riskin merkittävä väheneminen: metformiini 7,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, ravintoterapia 12,7 / 1000 potilasvuotta, $p=0,017$.
- kuolemantapauksien merkittävä väheneminen: metformiini 13,5 / 1000 potilasvuotta verrattuna ruokavaliohoitoon 20,6 tapausta / 1000 potilasvuotta ($p=0,011$) ja verrattuna sulfonyyliurea-yhdistelmähoitoon ja insuliinimonoterapiaan 18,9 tapausta / 1000 potilasvuotta ($p=0,021$).

- sydäninfarktin riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta / 1000 potilasvuotta, ruokavaliohoito 18 tapausta / 1000 potilasvuotta (p=0,01).

Kliinistä hyötyä ei ole havaittu käytettäessä metformiinia toissijaisena lääkkeenä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Tyypin I diabeteksessa metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdistelmänä tietyillä potilailla, mutta kliinistä hyötyä ei ole virallisesti pystytty osoittamaan.

Pediatriset potilaat

Valvotuissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui rajallinen joukko yhden vuoden ajan hoidettuja 10-16-vuotiaita potilaita, todettiin glukoositasapainon hallinnassa samanlainen vaste kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Suurin plasmakonsentraatio (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa (t_{max}) metformiinihydrokloriditabletin ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinitabletilla on n. 50-60 % terveillä henkilöillä. Suun kautta otetun annoksen jälkeen n. 20-30 % annoksesta erittyi imeytymättömänä ulosteeseen.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Oletetaan, että metformiinin imeytymisen farmakokinetiikka ei ole lineaarinen.

Normaaleilla metformiiniannoksilla ja annostusohjeilla plasman vakaan tilan pitoisuus (steady state concentration) saavutetaan 24-48 tunnin sisällä ja on tavallisesti alle 1 mikrogramma/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimiplasmakonsentraatio (C_{max}) ei ylittänyt 4 mikrogrammaa/ml edes maksimiannoksilla.

Ruokailu vähentää sekä hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen jälkeen todettiin 40 % matalampi plasman huippupitoisuus, 25 % matalampi AUC (area under the curve) sekä 35 minuutin pidentyminen ajassa plasman huippupitoisuuteen. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Jakautuminen:

Metformiinin sitoutuminen plasmaproteiineihin on mitätöntä. Metformiini jakautuu erytrosyytteihin. Veren huippupitoisuus on matalampi kuin plasman huippupitoisuus; ne ilmaantuvat suurin piirtein samaan aikaan. Punaiset verisolut mitä todennäköisimmin edustavat toissijaista jakautumistilaa. Jakautumistilavuuden (Vd) keskiarvo vaihteli 63 ja 276 litran välillä.

Biotransformaatio:

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Metformiinin metaboliitteja ei ole löydetty ihmisissä.

Eliminaatio:

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetun annoksen lopullinen puoliintumisaika on n. 6,5 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminnassa munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiniiniin ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa metformiinin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Ominaisuudet erityispotilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla vähän tietoa, eikä tämän alaryhmän systeemistä altistumista metformiinille ole mahdollista arvioida luotettavasti verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Siksi annosta muutettaessa on huomioitava kliininen tehokkuus suhteessa siedettävyyteen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: Yksittäisen 500 mg:n metformiinihydrokloridiannoksen jälkeen pediatristen potilaiden farmakokineettinen profiili on ollut samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Kun pediatrialle potilaille annettiin toistuvasti 500 mg:n annos kahdesti päivässä 7 päivän ajan, plasman enimmäiskonsentraatio (C_{max}) ja systeeminen altistus (AUC_{0-t}) pienenevät noin 33 % ja 40 % verrattuna diabetesta sairastaviin aikuisiin, jotka saivat toistuvasti 500 mg:n annoksen kahdesti päivästä 14 päivän ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti glukoositason valvonnan perusteella, tämän kliininen merkitys on vähäinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot (farmakologinen turvallisuus, toistuvat toksiset annokset, genotoksisuus, karsinogeeninen riski sekä toksinen lisääntymisriski) eivät osoita erityistä vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

povidoni
steariinihappo
kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

500 mg:

Polypropeeni-pakkaus tai polyetyleeni-pakkaus
Pakkauskoot: 30, 50, 100, 300, 400 tablettia

Läpipainopakkaus (PVC/Al)
Pakkauskoot: 30, 50, 100 tablettia

850 mg:
Polypropeeni-pakkaus tai polyetyleeni-pakkaus:
Pakkauskoot: 20, 30, 60, 100 tablettia

Läpipainopakkaus (PVC/Al)
Pakkauskoot: 20, 30, 60, 100 tablettia

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500mg: 16468
850mg: 16469

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.9.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.7.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Actavis 500 mg filmdragerad tablett

Metformin Actavis 850 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerade tablett innehåller metforminhydroklorid 500 mg motsvarande 390 mg metformin.

Varje filmdragerade tablett innehåller metforminhydroklorid 850 mg motsvarande 662,9 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

500 mg: Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta "MF" på ena sidan.

850 mg: Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta "MH" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och fysisk träning inte ger tillräckligt god blodsockerkontroll. Metformin Actavis kan användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

GFR bör bedömas innan behandling med metformin inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.4.

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 antingen i samband med eller efter måltid. Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar. Rekommenderad maximal dos av metformin 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 metformin med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin

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

Äldre patienter

På grund av risken för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen justeras baserat på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt "Nedsatt njurfunktion" nedan och avsnitt 4.4).

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)	Övrigt 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 övervägande av behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1000 mg	
<30	-	Metformin är kontraindicerat

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga. Metformin Actavis bör därför inte användas av barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metforminhydroklorid 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)

Diabetisk prekoma

- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrade kronisk sjukdom), som till exempel:
 - dekompensterad hjärtsvikt
 - respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarig metabolisk komplikation, som oftast uppträder 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 möjligen kan leda till 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 alkoholinlag, 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, vilket följs av koma då tillståndet framskrider. 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.

Läkare bör varna sina patienter om risken för laktatacidos och informera dem om symtomen.

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 på nytt 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 inverkar på njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Särskild försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid dehydrering, eller vid start av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika och när behandling med ett NSAID-läkemedel (icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel) påbörjas.

Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (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 enda behandling orsakar inte hypoglykemi men försiktighet ska iakttas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Pediatrik population

Diagnosen för typ 2 diabetes ska bekräftas innan behandlingen med metformin startar.

Ingen negativ effekt av metformin 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 metformin 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 metformins 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

Kombinationer som ej rekommenderas

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 först har utvärderats på nytt 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. Sådana läkemedel är 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 eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Läkemedel med inneboende hyperglykemisk aktivitet som glukokortikoider (systemisk eller lokal behandling) och sympatomimetika

Blodsockernivån kan behöva kontrolleras oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste metformindosen justeras under behandling med andra läkemedel och vid avbrytande av sådan behandling.

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 metformin hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar. Djurförsök indicerar inga skadliga effekter med avseende på graviditet, embryo- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se också avsnitt 5.3) Metforminbehandling rekommenderas inte för patienter som planerar en graviditet eller som är gravida. I dessa fall bör i stället insulin användas för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt. På så vis minskas risken för fostermissbildningar associerade med avvikande blodsockernivåer.

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 metformin. Vid bedömning om amning ska avbrytas, bör nyttan med amning och de eventuella risker medicineringen kan innebära för barnet vägas in.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- och honråttor var oförändrad av metformin när det administrerades i så höga doser som 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär 3 gånger den rekommenderade maximala dagliga dosen för människa baserat på kroppsytajämförelse.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas att metformindosen intas 2 eller 3 gånger dagligen och att dosen ökas sakta.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin.

Frekvenserna är indelade på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta: Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats med metformin under lång tid. Denna etiologi bör övervägas vid fynd av megaloblastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Smakförändringar

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor 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 metformin 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 sällsynta: Enskilda rapporter visar störda leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metforminbehandlingen.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrisk population:

I publicerade data och data, godkännande för försäljning och i kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar i åldern 10 - 16 år som behandlades under ett år, var biverkningsprofilen (biverkningarnas art och allvarlighetsgrad) liknande 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 till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- (1) Reduktion av leverns produktion av glukos genom en hämning av glukoneogenesisen och glykogenolysen

- (2) En ökning av insulinkänsligheten i perifer vävnad, särskilt i muskelcellerna, genom förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i cellerna
- (3) Fördröjning av intestinal glukosabsorption
- Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntas.
Metformin ökar transportkapaciteten hos membranglukotransportörerna (GLUT).

Farmakodynamisk effekt

Användning av metformin har i kliniska studier associerats med en stabil kroppsvikt alternativt en liten viktminskning.

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av dess inverkan på blodsöckernivån.

Metformin har i medellånga och långa kontrollerade kliniska studier konstaterats reducera totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt

En randomiserad (UKPDS) studie har fastställt nyttan av långvarig blodsöckerkontroll vid typ 2 diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den risken för någon typ av diabetes-relaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår). $p = 0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p = 0,0034$.
- en signifikant reduktion av den risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p = 0,017$.
- en signifikant reduktion av dödsfall: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p = 0,011$), och grupperna som fick kombinationsbehandling med sulfonureid eller insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p = 0,021$).
- en signifikant reduktion av risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p = 0,01$).

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

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

Pediatrisk population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar i åldern 10 - 16 år som behandlades under 1 år uppvisades ett liknande svar vid blodsöckerkontrollen som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter en peroral dos av metforminhydroklorid som tablett nås maximal plasmakoncentration (C_{max}) inom cirka 2,5 timmar (T_{max}). Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett 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 vanliga metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier överskred de maximala plasmanivåerna (C_{\max}) av metformin inte 5 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40 % lägre C_{\max} , en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal koncentration i plasma, T_{\max} . Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Distribution:

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. C_{\max} i blod är lägre än C_{\max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Den genomsnittliga distributionsvolymen (Vd) låg på mellan 63 och 276 l.

Metabolism:

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

Eliminering:

Renalt clearance av metformin är > 400 ml/minut, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala eliminationshalveringstiden ungefär 6,5 timmar.

Om njurfunktionen är nedsatt minskas den renala clearancen i förhållande till clearance av kreatinin, och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Egenskaper hos specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data från patienter med måttlig njurinsufficiens är begränsad och ingen tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering av metformin i denna subgrupp jämfört med patienter med normal njurfunktion kan göras. Dos Anpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/toleransöversvägande (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Studie på engångsdos: Den farmakokinetiska profilen efter en engångsdos på 500 mg metforminhydroklorid till pediatrika patienter har varit likartad som den farmakokinetiska profilen 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 pediatrika patienter reducerades den maximala plasmakoncentrationen C_{\max} och den systemiska exponeringen AUC_{0-t} med ungefär 33 % respektive 40 % jämfört med motsvarande siffror för vuxna diabetiker som erhöll 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen titreras individuellt på basen av glykemisk kontroll, är detta fynd av ringa klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data (säkerhetsfarmakologi, upprepade toxiska doser, gentoxicitet, risk för karcinogenitet och risk för ökad toxicitet) visar inte på några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon

Stearinsyra

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 mg:

Polypropen- eller polyetenförpackning

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 300, 400 tabletter.

Blister (PVC/Al)

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100 tabletter.

850 mg:

Polypropen- eller polyetenförpackning

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 60, 100 tabletter.

Blister (PVC/Al)

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 60, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 16468

850 mg: 16469

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.9.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 10.7.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.11.2019