

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Viatris 500 mg depottabletit
Metformin Viatris 750 mg depottabletit
Metformin Viatris 1000 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 389,926 mg:aa metformiiniemästä.

Yksi depottabletti sisältää 750 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 584,890 mg:aa metformiiniemästä.

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 779,853 mg:aa metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Metformin Viatris 500 mg depottabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, kapselin muotoisia, päällystämättömiä tabletteja, pituudeltaan 16,50 mm ja leveydeltään 8,20 mm. Toisella puolella on merkintä ”XR 500” ja toisella puolella ei ole merkintää.

Metformin Viatris 750 mg depottabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, kapselin muotoisia, päällystämättömiä tabletteja, pituudeltaan 19,60 mm ja leveydeltään 9,30 mm. Toisella puolella on merkintä ”XR 750” ja toisella puolella ei ole merkintää.

Metformin Viatris 1000 mg depottabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, kapselin muotoisia, päällystämättömiä tabletteja, pituudeltaan 21,10 mm ja leveydeltään 10,10 mm. Toisella puolella on merkintä ”XR 1000” ja toisella puolella ei ole merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabeteksen (diabetes mellitus) hoitoon aikuisille, varsinkin ylipainoisille potilaille, joille ei saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

Metformiini-depottabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

On osoitettu, että ylipainoisten aikuisten tyypin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensimmäisenä hoitovaihtoehtona metformiinilla ruokavalioidon 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 yksi Metformin Viatris 500 mg -depottabletti kerran vuorokaudessa iltaterialla.

Annosta on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltava annos on 2000 mg vuorokaudessa iltaterialla.

Annosta on suositeltavaa suurentaa 500 mg:lla 10–15 päivän välein enimmäisannokseen 2000 mg vuorokaudessa, joka otetaan kerta-annoksena iltaterialla. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada hallintaan kerta-annoksella 2000 mg vuorokaudessa, voidaan harkita 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kumpikin annos otetaan ruoan kanssa aamu- ja iltaterian yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada edelleenkään hallintaan, potilaat voivat vaihtaa tavallisiin metformiinitabletteihin (enimmäisannos 3000 mg vuorokaudessa).

Jos potilas jo käyttää metformiinitabletteja, Metformin Viatris -valmisteen aloitusannoksen on vastattava välittömästi vapautuvien metformiinitablettien vuorokausiannosta. Jos potilaan metformiiniannos on yli 2000 mg vuorokaudessa, vaihtamista Metformin Viatris -depottabletteihin ei suositella.

Metformin Viatris 750 mg- ja 1000 mg -depottabletit on tarkoitettu ylläpitohoitoon potilaille, jotka jo käyttävät metformiinitabletteja (depottabletteja tai välittömästi vapautuvia tabletteja).

Metformin Viatris 750 mg- tai 1000 mg -depottablettien annoksen on vastattava metformiinitablettien vuorokausiannosta (depottablettien enimmäisannos 1500 mg ja välittömästi vapautuvien tablettien enimmäisannos 2000 mg) iltaterialla otettuna. Metformin Viatris 750 mg- ja 1000 mg -depottablettien annoksen riittävyys on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Siirtyminen toisesta suun kautta annettavasta diabeteslääkkeestä: Toisen diabeteslääkkeen käyttö on lopetettava ja titraus aloitettava Metformin Viatris 500 mg -depottableteilla edellä kuvatulla tavalla ennen siirtymistä Metformin Viatris 750 mg- tai Metformin Viatris 1000 mg -depottabletteihin.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformiinin tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa iltaterialla samalla, kun insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella. Titrauksen jälkeen on harkittava siirtymistä Metformin Viatris 1000 mg -depottabletteihin.

Jos potilas jo saa metformiinia ja insuliinia yhdessä, Metformin Viatris 750 mg- tai 1000 mg -depottablettien annoksen on vastattava metformiinitablettien vuorokausiannosta (depottablettien enimmäisannos 1500 mg ja välittömästi vapautuvien tablettien enimmäisannos 2000 mg) iltaterialla otettuna samalla, kun insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Iäkkäät potilaat

Koska iäkkäillä potilailla saattaa ilmetä munuaistoiminnan heikkenemistä, metformiiniannos on määritettävä munuaisten toiminnan perusteella. Säännöllinen munuaisten toiminnan tarkkailu on välttämätöntä (ks. 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 | Muuta huomioon otettavaa |
|-------------|------------------------------------|--|
| 60–89 | 2000 mg | Annoksen pienentämistä on harkittava, jos munuaistoiminta on heikentynyt. Potilaille, joiden GFR on 60–89 ml/min, enimmäisannos vuorokaudessa on nykyinen hyväksytty annos aikuisille, joiden munuaistoiminta on normaali. |
| 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. |

Pediatriset potilaat

Tietojen puuttuessa Metformin Viatris depottabletteja ei suositella lasten ja nuorten hoitoon.

Antotapa

Metformin Viatris otetaan ruoan yhteydessä ja niellä kokonaisuutena vesilasillisen kanssa. Metformin Viatris otetaan ilta-ateriaalla kerran vuorokaudessa annosteltuna. Tabletteja ei pidä pureskella, halkaista eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi).
- Diabeettinen prekooma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).
- Akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten
 - kuivuminen
 - vaikea infektio
 - sokki.
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - sokki.
- 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 tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään 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.

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).

Sydämen toiminta

Hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, metformiinia voidaan käyttää, kun sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti.

Metformiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on akuutti ja epästabili sydämen vajaatoiminta, (ks. kohta 4.3).

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, johon on yhdistetty metformiinin kumuloituminen ja maitohappoasidoosin riskin suureneminen.

Metformiinihoito on lopetettava ennen tutkimusta tai sen ajaksi, ja se voidaan aloittaa uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua ja silloinkin vasta kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja osoitettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kirurgiset toimenpiteet

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai suun kautta otettavaan ruokaan palaamisesta ja silloinkin vasta, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja osoitettu stabiiliksi.

Muut varotoimet

- 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 tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalistien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.
- Tabletin päällystettä voi näkyä ulosteessa. Potilaille on hyvä ilmoittaa, että tämä on normaalia.

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 tutkimusta tai sen ajaksi, ja se voidaan aloittaa uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua ja silloinkin vasta kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja osoitettu 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 hyperglykeeminen vaikutus [esim. glukokortikoidit [systemiset tai paikalliset] ja sympatomimeetit]

Veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Metformiinin annosta pitää tarvittaessa muuttaa tällaisten lääkehoitojen aikana ja niiden päättyessä.

Orgaaniset kationiset kuljetusaineet (OCT)

Metformiini on substraatti molemmille kuljetusaineille OCT1 ja OCT2.

Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1-inhibiittorit (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT-indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2-inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, rimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet, jotka inhiboivat sekä OCT1:tä että OCT2:ta (kuten kritsotiniibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin plasmapitoisuuksia. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT-inhibiittorit/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabeteksen tai raskausdiabeteksen huono hoitotasapaino raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riskiin.

Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Eläinkokeissa ei ole havaittu raskauteen, alkion, sikiön tai postnataaliseen kehitykseen tai synnytykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Metformiinin käyttöä diabeteksen hoitoon ei suositella raskauden aikana tai jos potilas suunnittelee raskaaksi tuloa. Verensokeriarvojen pitämiseksi mahdollisimman lähellä normaalia on suositeltavaa käyttää insuliinia metformiinin sijaan, jotta voidaan vähentää sikiön epämuodostumien kehittymisen riskiä.

Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei imetystä suositella metformiinihoidon aikana.

Päätös imetyksen keskeyttämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja haittavaikutusten mahdolliset riskit lapselle.

Hedelmällisyys

Metformiinilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin jopa 600 mg/kg/vrk:n annoksina, mikä vastaa noin kolminkertaista ihmiselle suositeltua suurinta vuorokausiannosta perustuen kehon pinta-alavertailuun (ks. kohta 5.3).

Jotkin kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että metformiini voi lisätä ovulaatiota naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulaoireyhtymä. Tämän mennessä ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että metformiini lisääisi elävinä syntyneiden lukumäärää munasarjojen monirakkulaoireyhtymää potevilla naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksinään käytettynä metformiinihoito ei pienennä veren glukoosipitoisuutta (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini tai meglitinidi).

4.8 Haittavaikutukset

Markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka käyttivät metformiini-depottabletteja, olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin välittömästi vapautuvaa metformiini-alkuperäistä saaneilla potilailla.

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihoidon yhteydessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen: $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/100$, 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen: Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4)

Alentunut B12-vitamiinin imeytyminen ja pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihoidossa. 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 useimmin hoidon alkuvaiheessa ja ne yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini 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 metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinaiset: Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina, urtikaria.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole todettu jopa 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt tässä tapauksessa. Suuri metformiinin 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.

Vaikutusmekanismi

Metformiini 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:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT) kapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen suurentunutta verensokeripitoisuutta pienentävästä vaikutuksesta. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta. Samanlaista vaikutusta ei ole osoitettu depotmuotoisella valmisteella, mahdollisesti ilta-annon takia, joten triglyseridipitoisuuden suurenemista voi ilmetä.

Kliininen teho

Satunnaistettu seurantatutkimus on (UKPDS) osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa ylipainoisille aikuisille, jotka saivat välittömästi vapautuvaa metformiinia ensilinjan hoitona ruokavalioidon epäonnistuttua.

Ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut, saavutettujen tulosten arviointi osoitti seuraavaa:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniyryhmässä (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: metformiiniyryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 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: metformiiniyryhmässä 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p = 0,01$).

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

Metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdessä joillekin tyypin 1 diabetespotilaille, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun depottabletin jälkeen metformiinin imeytyminen on merkittävästi hitaampaa kuin välittömästi vapautuvan tabletin; sen T_{max} on enintään 7 tuntia (välittömästi vapautuvan tabletin T_{max} on enintään 2,5 tuntia).

Välittömästi vapautuvan lääkemuodon tavoin vakaan tilan C_{max} ja AUC eivät suurene suhteellisesti annetun annoksen kanssa. Kerta-annoksena suun kautta annetun metformiinidepottabletin 2000 mg AUC on samankaltainen kuin mitä on havaittu kahdesti vuorokaudessa annetun välittömästi vapautuvan metformiinitabletin 1000 mg jälkeen.

Metformiinidepottablettien C_{max} - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu vastaa välittömästi vapautuvilla metformiinitableteilla havaittua.

Kun depottabletti annetaan tyhjään vatsaan, AUC pienenee 30 % (C_{max} ja T_{max} pysyvät muuttumattomina). Ruoka ei vaikuta depottabletteina annetun metformiinin imeytymisnopeuteen. Depottabletteina toistuvasti annetun metformiinin (enintään 2000 mg/vrk) ei havaittu aiheuttavan kumuloitumista.

Suun kautta otetun yhden 1000 mg:n depottabletin jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (1214 ng/ml) todettiin keskimäärin 5 tunnin kuluttua (ajan vaihteluväli: 4–10 tuntia).

Metformiini 1000 mg depottablettien todettiin olevan biologisesti samanarvoisia metformiini 500 mg depottablettien kanssa 1000 mg:n annoksena C_{\max} - ja AUC-arvojen suhteen terveillä ravituilla ja paastonneilla tutkittavilla.

Kun 1000 mg:n depottabletit otetaan ravitussa tilassa, AUC suurenee 77 % (C_{\max} suurenee enintään 26 % ja T_{\max} pitenee hieman noin 1 tunnilla).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metformiini erittyi muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini erittyy munuaiskerästen 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.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiiniä sisältävistä kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta. Tämän takia annosta tulee säätää kliinisen tehon ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Povidoni K30
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kotelot, joissa on 30, 60, 90 tai 100 depottablettia PVC/Al-läpipainopakkauksissa.

100 depottablettia sisältävät HDPE-pullot, joissa on lapsiturvallinen (PP) korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

500 mg: 38690
750 mg: 38691
1000 mg: 38692

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Viatris 500 mg depottabletter
Metformin Viatris 750 mg depottabletter
Metformin Viatris 1 000 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 389,926 mg metforminbas.
Varje depottablett innehåller 750 mg metforminhydroklorid motsvarande 584,890 mg metforminbas.
Varje depottablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid motsvarande 779,853 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Metformin Viatris 500 mg depottabletter är vita till benvita, kapselformade odragerade tabletter som är 16,50 mm långa och 8,20 mm breda, märkta med XR500 på den ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

Metformin Viatris 750 mg depottabletter är vita till benvita, kapselformade odragerade tabletter som är 19,60 mm långa och 9,30 mm breda, märkta med XR 750 på den ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

Metformin Viatris 1000 mg depottabletter är vita till benvita, kapselformade odragerade tabletter som är 21,10 mm långa och 10,10 mm breda, märkta med XR 1000 på den ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

Vanlig startdos är en Metformin Viatris 500 mg depottablett en gång dagligen i samband med kvällsmålet.

Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos är 2 000 mg dagligen i samband med kvällsmålet.

Dosen bör ökas med 500 mg var 10:e till 15:e dag upp till maximalt 2 000 mg dagligen, som tas en gång i samband med ett kvällsmål. Om glykemisk kontroll inte uppnås med 2 000 mg en gång dagligen bör 1 000 mg två gånger dagligen övervägas. Båda doserna ska ges i samband med måltid morgon och kväll. Om glykemisk kontroll ändå inte uppnås kan patienten byta till standardtabletter med metformin upp till en maximal dos på 3 000 mg dagligen.

För patienter som redan behandlas med metformintabletter ska startdosen av Metformin Viatrix depottabletter motsvara den dagliga dosen av metformintabletter med omedelbar frisättning. För patienter som behandlas med en metformindos som överstiger 2 000 mg dagligen rekommenderas inte ett byte till Metformin Viatrix depottabletter.

Metformin Viatrix 750 mg och 1 000 mg depottabletter är avsedda som underhållsbehandling för patienter som redan behandlas med metformintabletter (depot eller omedelbar frisättning).

Dosen av Metformin Viatrix 750 mg eller 1 000 mg depottabletter ska motsvara den dagliga dosen av metformintabletter (depot eller omedelbar frisättning), upp till en maximal dos på 1 500 mg respektive 2 000 mg, som ges i samband med kvällsmålet. Efter 10 till 15 dagar bör blodglukosmätningar utföras för att kontrollera att dosen av Metformin Viatrix 750 mg eller 1 000 mg är lämplig.

Vid övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel: Det andra medlet ska sättas ut och titrering ska inledas med Metformin Viatrix 500 mg depottabletter enligt ovan, innan patienten byter till Metformin Viatrix 750 mg eller Metformin Viatrix 1 000 mg.

Kombination med insulin

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodglukoskontroll. Den vanliga startdosen av metformin är en 500 mg depottablett en gång dagligen i samband med ett kvällsmål medan insulindosen justeras baserat på blodglukosmätningar. Efter titrering ska ett byte till Metformin Viatrix 1 000 mg depottabletter övervägas.

För patienter som redan behandlas med metformin och insulin som kombinationsbehandling ska dosen av Metformin Viatrix 750 mg eller 1 000 mg depottabletter motsvara den dagliga dosen av metformintabletter upp till maximalt 1 500 mg respektive 2 000 mg, som ges i samband med kvällsmålet, medan insulindosen justeras baserat på blodglukosmätningar.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

GFR bör kontrolleras innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång om året medan behandlingen pågår. Hos patienter och äldre som löper ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen ska njurfunktionen kontrolleras oftare, till exempel var tredje till var sjätte månad.

| GFR ml/min | Total maximal dygnsdos | Att beakta |
|------------|------------------------|--|
| 60–89 | 2 000 mg | Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion. För patienter med en GFR på 60–89 ml/min är den totala maximala dygnsdosen den när förvarande godkända dosen för vuxna med normal njurfunktion. |
| 45–59 | 2 000 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 | 1 000 mg | |
| < 30 | - | Metformin är kontraindicerat. |

Pediatrik population

Eftersom inga data finns tillgängliga rekommenderas inte Metformin Viatrix depottabletter för barn och ungdomar.

Administreringssätt

Metformin Viatrix ska administreras tillsammans med mat och sväljas hela med ett glas vatten. Vid administrering en gång dagligen ska Metformin Viatrix ges i samband med kvällsmålet. Tablettorna ska inte tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (t.ex. laktatacidos, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk pre-koma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, såsom:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock.
- Sjukdomar som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrad kronisk sjukdom), såsom:
 - dekompenenserad hjärtsvikt
 - respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock.
- Leversvikt, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, som oftast uppträder vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ansamlas hos patienter med akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

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

Hos patienter som behandlas med metformin ska läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)) sättas in med försiktighet. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag,

leversvikt, dåligt kontrollerad diabetes, ketos, långvarig fasta, alla tillstånd som är förknippade med hypoxi och 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, svaghet och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratorieresultat inkluderar sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ökat anjongap och ökad laktat-pyruvatkvot.

Njurfunktion

GFR ska övervakas innan behandling inleds och regelbundet under behandlingen (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).

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.

Metformin är kontraindicerat för patienter med akut och instabil hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati, som förknippas med ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos.

Metformin måste sättas ut före eller under undersökningen och får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, och då endast om njurfunktionen har kontrollerats på nytt och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Kirurgiska ingrepp

Metformin ska sättas ut vid kirurgiska ingrepp som utförs under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Produkten får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral föda, dock endast under förutsättning att njurfunktionen har utvärderats på nytt och visats vara stabil.

Övriga försiktighetsåtgärder

- Alla patienter bör fortsätta med en diet med jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör följa en lågenergidiet.
- Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.
- Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi, men försiktighet bör iaktas när läkemedlet används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).
- Tabletternas ytterhölje kan ses i avföringen. Patienterna bör informeras om att detta är normalt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation ökar risken för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring eller nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före undersökningen eller medan undersökningen pågår och inte återinsättas förrän tidigast 48 timmar efteråt, och då endast om njurfunktionen har kontrollerats på nytt och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kombinationer som kan användas med försiktighet

Vissa läkemedel, till exempel NSAID inklusive selektiva cyklooxygenas (COX)-2-hämmare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika, kan försämra njurfunktionen och därmed öka risken för laktatacidos. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs när sådana läkemedel sätts in tillsammans med metformin eller vid kombinationsbehandling.

Läkemedel med en inneboende hyperglykemisk verkan [t.ex. glukokortikoider (systemisk eller lokal användning) och sympatomimetika]

Blodglukosnivån kan behöva kontrolleras oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt ska metformindosen justeras under behandling med detta läkemedel och när det sätts ut.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig användning med metformin:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka den gastrointestinala absorptionen och effekten av metformin.
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin.
- OCT1- och OCT2-hämmare (såsom krizotinib och olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet ska därför iaktas när dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom plasmakoncentrationerna av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas, eftersom OCT-hämmare/inducerare kan förändra effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

De begränsade data som finns tillgängliga om användning av metformin hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier visar inte några skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal eller postnatal utveckling eller födsel (se avsnitt 5.3).

Diabetes bör inte behandlas med metformin om patienten planerar att bli gravid eller är gravid. Användning av insulin i stället för metformin är att föredra för att sänka blodglukosvärdet till en så normal nivå som möjligt i syfte att minska risken för fostermissbildningar.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjolk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda eller spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metformin.

Avbrytande av amningen bör övervägas, med hänsyn tagen till nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar hos barnet.

Fertilitet

Metformin påverkade inte fertiliteten hos han- och honrättor när det gavs i en dos om 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på jämförelse av kroppsytta (se avsnitt 5.3).

Vissa kliniska studier tyder på att metformin kan öka ägglossningen hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Det finns dock för närvarande inga belägg för att metformin ökar antalet levande födslar hos kvinnor med PCOS.

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 och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Enligt data efter marknadsintroduktion och i kontrollerade kliniska studier var de biverkningar som rapporterades för patienter som behandlades med metformin depottabletter liknande vad gäller både natur och allvarlighetsgrad jämfört med de som rapporterades för patienter som behandlades med metformintabletter med omedelbar frisättning.

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin.

Frekvenserna är indelade på följande sätt: mycket vanlig: $\geq 1/10$, vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanlig $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, sällsynt $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, mycket sällsynt $< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

Försämrad absorption av vitamin B12 med minskade serumnivåer vid långvarig användning av metformin. Denna etiologi bör övervägas om en patient drabbas av megaloblastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: smakförändringar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandling och upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga detta rekommenderas det att metformin tas i 2–3 doser per dag, i samband med eller efter måltid. En långsam ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Onormala leverfunktionsvärden och enskilda fall av hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Hudreaktioner som erytem, pruritus, urtikaria.

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 följande instans:

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 i denna situation. Kraftig överdosering av metformin eller åtföljande riskfaktorer kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Hemodialys är den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Metformin kan verka på tre olika sätt:

- minska leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen,
- öka insulinkänsligheten i musklerna, förbättra det perifera glukosupptaget och glukosutnyttjandet och
- fördröja den intestinala glukosabsorptionen.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntas. Metformin ökar transportkapaciteten hos alla hittills kända typer av membranglukostransportörer (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 vid användning av metformin med omedelbar frisättning, oberoende av dess inverkan på blodglukosnivån. Kontrollerade medellånga och långsiktiga kliniska studier har visat att metformin med omedelbar frisättning vid terapeutiska doser minskar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån. Ingen liknande effekt observerades för metformin med fördröjd frisättning, förmodligen för att det ges på kvällen och kan öka triglyceridnivån.

Klinisk effekt

I en prospektiv, randomiserad studie (UKPDS) påvisades de långsiktiga fördelarna med intensiv blodglukoskontroll hos överviktiga patienter med typ 2 diabetes med metformin med omedelbar frisättning som första linjens behandling efter misslyckad diet.

Utvärdering av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckad diet visade följande:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet-gruppen

- (43,3 fall/1 000 patientår), $p = 0,0023$, och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p = 0,0034$.
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: 7,5 fall/1 000 patientår i metformingruppen, 12,7 fall/1 000 patientår i enbart diet-gruppen, $p = 0,017$.
 - en signifikant reduktion av den absoluta risken för mortalitet oavsett orsak: 13,5 fall/1 000 patientår i metformingruppen och 20,6 fall/1 000 patientår i enbart diet-gruppen ($p = 0,011$). I de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi var andelen 18,9 fall/1 000 patientår ($p = 0,021$).
 - en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: 11 fall/1 000 patientår i metformingruppen och 18 fall/1 000 patientår i enbart diet-gruppen ($p = 0,01$).

Ingen positiv effekt påvisades när metformin gavs tillsammans med en sulfonureid som andra linjens kombinationsbehandling.

Vid typ 1 diabetes mellitus har kombinationen av metformin och insulin använts i vissa fall, men någon klinisk fördel med denna kombination har inte påvisats formellt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av metformin depottabletter var absorptionen signifikant förlängd jämfört med tablett med omedelbar frisättning, med tider för t_{max} på upp till 7 timmar (t_{max} upp till 2,5 timmar för tablett med omedelbar frisättning).

Vid steady state, liksom för formuleringen med omedelbar frisättning, ökar inte C_{max} och AUC proportionellt med administrerad dos. AUC efter oral administrering av en depottablett med metformin på 2 000 mg är jämförbar med den för en tablett med omedelbar frisättning på 1 000 mg som ges två gånger dagligen.

Den intraindividuelle variabiliteten avseende c_{max} och AUC är liknande för både depottabletter med metformin och tablett med omedelbar frisättning.

AUC minskade med 30 % när depottabletter gavs i fastande tillstånd, men värdena för C_{max} och T_{max} var oförändrade. Omfattningen av absorptionen av metformin i form av depottabletter påverkas inte av födointag. Ingen ackumulering upp till 2 000 mg/dygn observerades vid upprepad administrering av metformin depottabletter.

Efter oral administrering av 1 depottablett på 1 000 mg detekterades genomsnittliga toppkoncentrationer i plasma på 1 214 ng/ml efter en mediantid på 5 timmar (intervall: 4–10 timmar).

Metformin 1 000 mg depottabletter har visats sig vara bioekvivalenta med metformin 500 mg depottabletter vid en dos på 1 000 mg med avseende på C_{max} och AUC hos friska och fastande personer.

När depottabletter på 1 000 mg ges efter födointag ökar AUC med 77 % (C_{max} ökar med upp till 26 % och T_{max} förlängs något, cirka 1 timme).

Distribution

Plasmaproteinkinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Toppkoncentrationerna i blod är lägre än toppkoncentrationerna i plasma och inträffar ungefär samtidigt. Erythrocyter utgör främst en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym (V_d) ligger mellan 63 och 276 l.

Metabolism

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

Eliminering

Renal clearance av metformin är > 400 ml/min, vilket tyder på att metformin utsöndras genom glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar.

Om njurfunktionen är nedsatt minskar renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

För särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

De begränsade data som finns tillgängliga om måttligt nedsatt njurfunktion kan inte användas för att göra en tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering för metformin i denna patientpopulation jämfört med personer med normal njurfunktion. Dosjustering bör därför baseras på överväganden om klinisk effekt/tolerans (se avsnitt 4.2).

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

Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Povidon K30
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 30, 60, 90 eller 100 depottabletter i PVC/Al-blisters.

HDPE-burk med barnskyddande lock (PP) innehållande 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 38690
750 mg: 38691
1000 mg: 38692

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.9.2022