

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metforem 1 g tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 g metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella jakouurre merkintöjen ”A” ja ”90” välissä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyyppin 2 diabeteksen (diabetes mellitus) hoito, varsinkin kun potilas on ylipainoinen eikä saavuteta riittävää veren glukoosipitoisuuden hallintaa ruokavalion ja liikunnan avulla.

- Aikuisille Metforem 1 g -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.
- 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille Metforem 1 g -tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa:

Tavallinen aloitusannos on 500 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä aterioiden aikana tai niiden jälkeen.

Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen suurentaminen vähitellen voi lisätä gastrointestinaalista siedettävyyttä. Annosta suurennetaan asteittain tabletti kerrallaan viikon tai kahden välein ylläpitoannokseen saakka, esimerkiksi seuraavan kaavion mukaisesti:

	Aamu	Ilta
1. viikko		500 mg x 1
2. viikko	500 mg x 1	500 mg x 1
3. viikko	500 mg x 1	750 mg x 1
4. viikko	750 mg x 1	750 mg x 2

Potilaille, jotka tarvitsevat suurta metformiinihydrokloridiannosta (2–3 g vuorokaudessa), on kaksi 500 mg metformiinihydrokloriditablettia mahdollista korvata yhdellä Metforem 1 g tabletilla. Suurin suositeltava metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Jos siirrytään jostakin muusta nieltävästä diabeteslääkkeestä metformiinihydrokloridiin, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa:

- Metforem 1 g-tabletteja voidaan käyttää 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.
- Tavallinen aloitusannos on 500 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa joko aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

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

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, vakava infektio tai sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai hengityselinten vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai 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 taudotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

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

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä 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 taudotettava, 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, 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.

Leikkaushoito

Metformiinihoito on taudotettava 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.

Pediatriset potilaat

Ennen metformiinihoidon aloittamista tulee varmistua, että kyseessä on tyyppi 2 diabetes (diabetes mellitus).

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

10-12 -vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10–12 -vuotiasta lasta. Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus eivät eronneet alle 12-vuotiailla lapsilla verrattaessa vanhempiin lapsiin ja nuoriin, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10–12 -vuotiaille lapsille.

Muuta huomioitavaa

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 saattaa alentaa seerumin B12-vitamiiniarvoja. B12-vitamiinitason alenemisen vaara kasvaa metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutokselle altistavia tekijöitä. Jos on syytä epäillä B12-vitamiinin puutosta (kuten anemia tai neuropatia), tulee seerumin B12-vitamiinitasoa seurata. Ajoittainen B12-vitamiinitason seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen vaaratekijöitä. Hoitoa metformiinilla tulisi jatkaa niin kauan, kun se on siedetty, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista hoitoa on annettava B12-vitamiinin puutukseen vallitsevien hoitosuosituksen mukaisesti.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Alkoholi

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

Jodivarjoaineet

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

Varotoimia vaativat yhdistelmät:

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

Lääkevalmisteet, joilla on hyperglykeeminen vaikutus (esim. glukokortikoidit [systemiset ja paikalliset] ja sympatomimeetit)

Potilasta on neuvottava ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Metformiinin annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

ACE:n estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon 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
- OCT1 indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2 inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet jotka inhiboivat sekä OCT1 ja OCT2 (kuten kritsotinibi ja olaparibi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi noudattaa näitä lääkkeitä ottaessa 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hallitsematon hyperglykemia hedelmöityksen ja raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien, keskenmenon, raskauden aiheuttamaan hypertension, raskausmyrkytyksen ja perinataalisen kuolleisuuden riskiin. On tärkeää pitää verensokeriarvot mahdollisimman lähellä normaalia koko raskauden ajan, jotta voidaan vähentää hyperglykemiasta äidille ja hänen lapselleen koituvien haitallisten seurausten vaaraa.

Metformiini läpäisee istukan pitoisuuksilla, jotka voivat olla lähes yhtä korkeita äidin pitoisuuksien kanssa.

Suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 altistunutta tapausta) rekisteripohjaisesta kohorttitutkimuksesta sekä julkaistu tutkimustieto (meta-analyyseja, kliinisiä tutkimuksia ja rekistereitä) ei viittaa suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien riskiin eikä toksisuuteen sikiölle tai vastasyntyneelle, kun tämä on altistunut metformiinille hedelmöityksen tai raskauden aikana.

Näyttö metformiinin vaikutuksesta kohdussa altistuneiden lasten pitkäaikaiseen painonkehitykseen on rajallista, eikä siitä voi tehdä varmaa johtopäätöstä. Metformiini ei näytä vaikuttavan kohdussa altistuneiden lasten motoriseen ja sosiaaliseen kehitykseen 4 ikävuoteen asti. Tietoa pitkän ajan tuloksista on kuitenkin rajallisesti.

Jos on kliinisesti tarpeen, metformiinin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana ja heti hedelmöityksen jälkeen joko insuliinin rinnalla tai sen vaihtoehtona.

Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on vain niukasti tietoa, imetystä ei suositella metformiinilääkityksen aikana. Päätös imetyksen keskeyttämisestä tulisi tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt ja mahdollisten haittavaikutusten 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksin käytettynä metformiinihoito ei aiheuta veren glukoosipitoisuuden pienenemistä (hypoglykemiaa), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian vaarasta, jos metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini tai meglitinidit).

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon aloitusvaiheessa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Ne häviävät yleensä itsestään. Metformiinin ottaminen jaettuna kahteen tai kolmeen päivittäiseen annokseen ja annoksen hidas suurentaminen on suositeltavaa näiden haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu metformiinihoidon yhteydessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset: $\geq 1/10$;

yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;

harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$;

hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Alentunut B12-vitamiinitaso/puutos (ks. kohta 4.4)

Hyvin harvinainen: Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleinen: Makuhäiriöt (metallin maku suussa).

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. Annoksen suurentaminen asteittaisesti voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: Yksittäisiä raportteja epänormaaleista maksa-arvoista tai maksatulehduksesta, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudos

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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 havaittu enintään 85 g:n metformiiniannoksilla, mutta maitohappoasidoosia on

ilmennyt näillä annoksilla. Suuri metformiinin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosin oireita ovat mm. pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Muita toksisia oireita ovat olleet hyperkalemia, hyponatremia, hyperventilaatio, sekavuus, tajuttomuus, kouristelu, hypotensio ja hypoglykemia. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, biguanidit, ATC-koodi: A10BA02

Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antidiabeettinen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa. Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

1. alentamalla maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia
2. lisäämällä insuliinierkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä
3. hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykokeenisynteesiä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten tunnettujen glukoosin kuljettajaproteiinien (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.

Kliininen teho

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä.

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiiniryhmässä (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 merkittävästi: metformiiniryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiiniryhmässä 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 ($p = 0,021$)
- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiiniryhmässä 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 tiettyjen 1-tyypin diabetespotilaiden hoitoon, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Plasman suurin pitoisuus (C_{\max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa (t_{\max}), kun metformiinihydrokloriditabletti on nielty. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditabletista on terveiden koehenkilöiden elimistössä noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20–30 %.

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Suosituilla metformiiniannoksilla ja antovälillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24–48 tunnin kuluttua, ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman suurin metformiiniannoksilla (C_{\max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 5 mikrog/ml.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisistä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiiniannoksesta 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).

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus:

Niellyn 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikan on havaittu olevan lapsipotilaissa samanlainen kuin terveissä aikuisissa.

Moniannostutkimus:

Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annoksella 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) laski noin 33 % ja systeeminen altistus (AUC_{0-t}) laski noin 40 % verrattaessa diabetesta sairastaviin aikuisiin, jotka saivat 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden

ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren glukoosipitoisuuden perusteella, tällä ei ole kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 5 vuotta
HDPE-tölkki: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVdC-alumiini- tai PVC-alumiini -läpipainopakkaus tai HDPE-tölkki: 100 tablettia
HDPE-tölkki sisältää myös aktiivihilipussin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24596

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2008
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8. marraskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metforem 1 g filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 g metforminhydroklorid motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med en brytskåra på ena sidan och en brytskåra mellan märkningarna "A" och "90" på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2, speciellt om patienten är överviktig och tillräcklig kontroll av glukoskoncentrationen i blodet inte uppnås med diet och motion.

- Vuxna: Metforem 1 g tabletter kan användas ensamt eller tillsammans med andra perorala antidiabetika eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metforem 1 g tabletter användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Ensam och tillsammans med andra perorala antidiabetika:

En vanlig inledningsdos är 500 mg metforminhydroklorid 2 eller 3 gånger per dag i samband med eller efter måltid.

Dosen ska kontrolleras efter 10–15 dagar enligt glukoskoncentrationen i blodet. Att dosen höjs långsamt kan öka gastrointestinal tolerans. Dosen höjs gradvis med en tablett åt gången med en eller två veckors mellanrum, tills underhållsdosen uppnås, t.ex. enligt följande schema:

	Morgon	Kväll
1:a veckan		500 mg x 1
2:a veckan	500 mg x 1	500 mg x 1
3:e veckan	500 mg x 1	750 mg x 1
4:e veckan	750 mg x 1	750 mg x 2

Hos patienter som behöver höga metforminhydrokloriddoser (2–3 g per dygn) är det möjligt att ersätta två 500 mg metforminhydrokloridtabletter med en Metforem 1 g tablett. Den högsta rekommenderade metforminhydrokloriddosen är 3 g per dygn fördelat på tre doser.

Vid övergång från något annat sväljbart antidiabetikum till metforminhydroklorid, ska tidigare behandling avslutas och behandlingen inleds med doseringen som presenteras ovan.

Samtidig användning med insulin:

Metforminhydroklorid och insulin kan användas tillsammans för att uppnå en bättre behandlingsbalans. Metforminhydroklorid ges som vanlig inledningsdos, 500 mg 2–3 gånger per dygn. Insulindosen bestäms samtidigt enligt glukoskoncentrationen i blodet.

Äldre

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

Njursvikt

GFR-värdet ska utvärderas innan användning av preparat som innehåller metformin inleds och minst en gång per år efter det. Om risken för att njursvikten försämras är förhöjd eller om det är frågan om en äldre patient ska njurfunktionen utvärderas oftare, t.ex. med 3–6 månaders mellanrum.

GFR, ml/min	Total maximaldos under ett dygn (uppdelat på 2–3 doser per dygn)	Annat att beakta
60–89	3 000 mg	En dosreducering kan övervägas i förhållande till försämrad njurfunktion.
45–59	2 000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska gås igenom innan inledandet av en metforminbehandling övervägs. Inledningsdosen är högst hälften av maximaldosen.
30–44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrisk population

Ensam eller tillsammans med insulin:

- Metformin 1 g tabletter kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.
- Vanlig inledningsdos är 500 mg metforminhydroklorid en gång per dygn i samband med eller efter måltid.

Dosen ska kontrolleras efter 10–15 dagar enligt glukoskoncentrationen i blodet. Att dosen höjs gradvis kan öka gastrointestinal tolerans. Den högsta rekommenderade metforminhydrokloriddosen är 2 g per dygn fördelat på 2–3 doser.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut metabolisk acidosis oberoende av typ (t.ex. laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetisk prekoma
- Svår njursvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akut tillstånd där njurfunktionen eventuellt förändras såsom uttorkning, allvarlig infektion eller chock
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, såsom (speciellt akut sjukdom eller försämrad kronisk sjukdom), dekompenenserad hjärtsvikt eller respirationssvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller chock
- Leversvikt, akut alkoholförgiftning, alkoholism.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation som vanligtvis uppkommer i samband med akut försämring av njurfunktionen eller vid kardiorespiratorisk sjukdom eller i samband med

sepsis. I samband med akut försämring av njurfunktionen ansamlas metformin i kroppen vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid vätskebrist (svår diarré eller kräkningar, feber eller minskat vätskeintag) ska användningen av metformin pausas och det är rekommenderat att kontakta vårdpersonal.

Om patienten får metforminbehandling, ska behandling med läkemedel som potentiellt kan försämra njurfunktionen (såsom antihypertensiva medel, diuretika och NSAID-läkemedel) inledas försiktigt. Andra riskfaktorer för laktatacidos är överdriven alkoholanvändning, leversvikt, diabetes i dålig behandlingsbalans, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd förknippade med hypoxi samt samtidig användning av läkemedel som potentiellt orsakar laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Typiska symtom på laktatacidos är acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramp, asteni och hypotermi. Koma utvecklas då tillståndet fortskrider. Om dessa symtom misstänks hos patienten ska användningen av metformin avbrytas och patienten ska omedelbart söka läkarvård. Diagnostiska laboratoriefynd är lågt pH (< 7,35) i blodet, förhöjda koncentrationer av laktat i plasma (> 5 mmol/l), förhöjt anjongap och ökat laktat-pyruvatförhållande.

Njurfunktion

GFR-värdet ska utvärderas innan behandlingen inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat hos patienter vars GFR-värde är < 30 ml/min och ska pausas om patienten har något tillstånd som påverkar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtats funktion

Risken för hypoxi och njursvikt är högre hos patienter med hjärtsvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas då hjärtats och njurarnas funktion övervakas regelbundet.

Användning av metformin är kontraindicerat om patienten har akut och instabil hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Administrering av joderade kontrastmedel

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

Operativ behandling

Metforminbehandlingen ska pausas i samband med operationer med allmän anestesi eller spinal- eller epiduralanestesi. Behandlingen kan återupptas tidigast 48 timmar efter operationen eller efter att peroral nutrition inletts om njurfunktionen har utvärderats på nytt och konstaterats vara stabil.

Pediatrisk population

Innan behandling med metformin inleds ska det försäkras om att det är frågan om typ 2-diabetes.

I kontrollerade kliniska studier som varade i ett år observerades inte metformin ha någon skadlig effekt på tillväxt eller pubertet. Dock saknas data om effekter på tillväxt och pubertet vid långvarig behandling. Därför rekommenderas en noggrann övervakning av effekterna hos metformin vid behandling av barn och speciellt prepubertala barn.

Barn mellan 10 och 12 år

Endast 15 barn i åldern 10 till 12 år deltog i kontrollerade kliniska studier med barn och ungdomar. Även om effekten och säkerheten av metformin inte avvek hos barn under 12 år jämfört med äldre barn och ungdomar, rekommenderas särskild noggrannhet då läkemedlet förskrivs till barn mellan 10 och 12 år.

Övrigt att beakta

Patienten ska fortsättningsvis följa en diet där kolhydratintaget fördelas jämnt under hela dagen. Överviktiga patienter ska fortsätta att följa en energisnål diet.

Diabetes ska följas regelbundet med vanliga laboratorietester.

Metformin kan sänka serumnivåerna av vitamin B12. Risken för låga vitamin B12-nivåer ökar med ökad metformindos, behandlingslängd, och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B12-brist. Om vitamin B12-brist misstänks (såsom anemi eller neuropati), ska serumnivåerna av vitamin B12 övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B12 kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B12-brist. Metforminbehandling ska fortgå så länge som den tolereras och inte är kontraindicerad, och lämplig korrigerande behandling för vitamin B12-brist ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Metformin orsakar inte ensamt hypoglykemi, men försiktighet ska iakttas då det används samtidigt med insulin eller andra orala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med en förhöjd risk för laktacidosis speciellt i samband med fasta, undernäring eller leversvikt.

Joderade kontrastmedels

Metforminbehandling ska avbrytas före eller i samband med bildiagnostik och återupptas först efter minst 48 timmar, då njurfunktionen har utvärderats på nytt och konstaterats vara stabil; se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktacidosis. Dessa är t.ex. NSAID-läkemedel, även selektiva cyklooxygenas [COX] II-hämmare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare och diuretika, speciellt loop-diuretika. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs om dessa preparat tas i bruk eller används tillsammans med metformin.

Läkemedel med en inneboende hyperglykemisk verkan (t.ex. glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika)

Patienten ska informeras och glukoskoncentrationen i blodet ska följas oftare, speciellt i början av behandlingen. Dosen av metformin ska vid behov justeras vid behandling med dessa läkemedel och vid avbrytande av behandling.

ACE-hämmare kan sänka glukoskoncentrationen i blodet. Dosen av diabetesläkemedlet ska vid behov justeras vid behandling med dessa läkemedel och vid avbrytande av behandling.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption 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.
- Hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, om dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, eftersom plasmakoncentrationen 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 hyperglykemi i den perikonceptionella fasen och under graviditet förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni, preeklampsi och perinatal dödlighet. Det är viktigt att upprätthålla blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt genom graviditeten, för att minska risken för negativa hyperglykemirelaterade utfall för modern och hennes barn.

Metformin passerar över placentan i nivåer som kan vara lika höga som moderns koncentrationer.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade utfall) från en registerbaserad kohortstudie samt publicerad data (metaanalyser, kliniska studier och register) tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar eller fetot-/neonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen eller under graviditet.

Det finns begränsade och ofullständiga bevis för metformins effekt på det långsiktiga viktutfallet för barn som exponeras *in utero*. Metformin förefaller inte påverka motorisk och social utveckling i upp till 4 års ålder hos barn som exponeras under graviditet. Data rörande långtidsutfall är dock begränsade.

Vid kliniskt behov kan användning av metformin övervägas under graviditeten och i den perikonceptionella fasen, som ett tillägg till eller ett alternativ till insulin.

Amning

Metformin utsöndras i människans bröstmjolk, men inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga, rekommenderas inte amning under metforminbehandlingen. Vid bedömning om amning ska avbrytas bör man beakta amningens fördelar och möjliga risker för biverkningar hos barnet.

Fertilitet

Metformin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor när det gavs i doser upp till 600 mg/kg/dygn, vilket motsvarar ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på kroppsytajämförelse.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metformin som monoterapi orsakar inte en minskning av glukoskoncentrationen i blodet (hypoglykemi) och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienten ska ändå varnas för risken för hypoglykemi om metformin används i kombination med andra diabetesläkemedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinider).

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. De försvinner vanligtvis av sig själv. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas det att metformin tas uppdelat på två eller tre doser per dag och att dosen ökas långsamt.

Följande biverkningar har observerats i samband med metforminbehandling. Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

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

Vanliga: Minskning av/brist på vitamin B12 (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Dysgeusi (metallsmak i munnen).

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Symtom i matsmältningskanalen, såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet. Dessa biverkningar förekommer oftast i början av behandlingen och de försvinner vanligtvis av sig själv. För att undvika dessa symtom rekommenderas det att metformin tas uppdelat på 2–3 doser per dag i samband med eller efter måltid. En gradvis höjning av dosen kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Enstaka rapporter om onormala levervärden eller leverinflammation som förbättrats efter att metforminbehandlingen avbrutits.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Hudreaktioner, såsom rodnad, klåda och urtikaria.

Pediatrisk population

I publicerade studieresultat, vid uppföljning av preparatet efter marknadsintroduktion och i kontrollerade kliniska studier, där en begränsad mängd patienter i åldern 10–16 år som fick metforminbehandling under ett års tid deltog, har de rapporterade biverkningarna till sin karaktär och svårighetsgrad varit likadana som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte observerats vid metformindoser upp till 85 g, men laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering med metformin eller andra samtidigt riskfaktorer kan leda till laktatacidos. Symtom på laktatacidos är bl.a. illamående, kräkningar och diarré. Andra toxiska symtom har varit hyperkalemi, hyponatremi, hyperventilation, konfusion, medvetslöshet, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd och kräver sjukhusbehandling. Hemodialys är det effektivaste sättet att eliminera laktat och metformin ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, biguanidderivat, ATC-kod: A10BA02

Verkningsmekanism

Metformin är ett antidiabetiskt medel som hör till biguanidgruppen och som sänker glukoskoncentrationen i plasma mellan och efter måltider. Metformin påskyndar inte utsöndringen av insulin och orsakar därmed inte hypoglykemi.

Metformin kan verka på tre olika sätt:

1. genom att sänka leverns glukosproduktion genom att hämma glukoneogenes och glykogenolys
2. genom att öka insulinkänslighet i muskler, genom att förbättra perifert glukosupptag och användning av glukos
3. genom att fördröja absorption av glukos i tarmen.

Metformin påskyndar intracellulär glykogensyntes genom att påverka glykogensyntas.

Metformin ökar kapaciteten hos alla hittills kända typer av glukostransportproteiner (GLUT).

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier har användningen av metformin kopplats till oförändrad vikt eller lindrig viktnedgång. Metformin har en fördelaktig effekt på människans lipidmetabolism oberoende av den sänkande effekten på förhöjd blodsockernivå. Detta har bevisats i kontrollerade, medellånga eller långsiktiga kliniska studier med terapeutiska doser: metformin reducerar totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt

En randomiserad uppföljningsstudie (UKPDS) bevisade fördelarna vid långvarig användning av en intensiv blodsockerkontroll hos vuxna patienter med typ 2-diabetes.

Analyserade resultat, hos överviktiga patienter som behandlats med metformin, där diet som enda behandling misslyckats, visade att

- den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation reducerades signifikant i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med gruppen som endast behandlades med diet (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), $p = 0,0034$
- den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet reducerades signifikant: i metformingruppen 7,5 fall/1 000 patientår och i gruppen som endast behandlas med diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p = 0,017$
- den absoluta risken för allmänna dödsfall minskade signifikant: i metformingruppen 13,5 fall/1 000 patientår, jämfört med gruppen som endast behandlades med diet 20,6 fall/1 000 patientår, ($p = 0,011$), och jämfört med de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p = 0,021$)
- den absoluta risken för fall av hjärtinfarkt reducerades signifikant: i metformingruppen 11 fall/1 000 patientår, i gruppen som endast behandlas med diet 18 fall/1 000 patientår, ($p = 0,01$).

Den kliniska nyttan hos metformin har inte bevisats då det använts som andrahandsval vid behandling tillsammans med sulfonureid.

Metformin och insulin har använts tillsammans vid behandling av vissa patienter med typ 1-diabetes, men kombinationens kliniska nytta har inte bekräftats.

Pediatrik population

I kontrollerade kliniska studier med en liten grupp barn och unga i åldern 10–16 år som behandlades under ett års tid, uppnåddes ett liknande svar gällande glukoskoncentrationen i blodet som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}) uppnås inom ca 2,5 timmar (t_{max}) då metforminhydrokloridtablett har intagits. Den absoluta biotillgängligheten av en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett hos friska försökspersoner är ca 50–60 %. Efter peroral dos återfanns ca 20–30 % som icke-absorberad fraktion i avföringen.

Efter en peroral dosering är absorptionen av metformin ofullständig och mättbar. Absorptionen av metformin uppskattas vara icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och administreringsintervall uppnås steady state i plasma inom 24–48 timmar och koncentrationerna är vanligtvis under 1 mikrog/ml. I kontrollerade kliniska studier med maximala doser överskred inte ens den högsta metforminkoncentrationen i plasma (C_{max}) 5 mikrog/ml. Födointag minskar och fördröjer något absorptionen av metformin. Efter intag av en dos på 850 mg observerades 40 % lägre maximal plasmakoncentration, en 25 % minskning i den totala koncentrationen (AUC) och 35 minuters förlängning innan maximala koncentrationer i plasma uppnås. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter 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 blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig distributionsvolym (V_d) låg mellan 63–276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har upptäckts hos människan.

Eliminering

Renalt clearance för metformin är > 400 ml/min, vilket visar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och via tubulär utsöndring. Efter peroral dos är den terminala eliminationshalveringstiden ca 6,5 timmar.

När njurarnas funktion är nedsatt minskar clearance i förhållande till kreatininclearance och eliminationens halveringstid blir därmed längre, vilket leder till en högre metforminkoncentration i plasma.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Njursvikt

Det finns begränsat med data om patienter med måttlig njursvikt. På basis av tillgängliga data kan inte en tillförlitlig utvärdering av systemisk metforminexponering göras hos patienter med medelsvår njursvikt jämfört med personer med normal njurfunktion. På grund av detta ska dosen justeras enligt klinisk effekt och tolerans (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Studie med engångsdos:

Efter oralt intag av en engångsdos på 500 mg har farmakokinetiken hos metforminhydroklorid observerats vara likadan hos barnpatienter som hos friska vuxna.

Studie med upprepade doser:

Data finns från en studie. Med dosen 500 mg 2 gånger per dygn under 7 dygns tid, sjönk den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}) med ca 33 % och den systemiska exponeringen (AUC_{0-t}) sjönk med ca 40 % jämfört med vuxna diabetiker som fick 500 mg 2 gånger per dygn under 14 dygns tid. Eftersom dosen titreras individuellt enligt glukoskoncentrationen i blodet har detta ingen klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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

Povidon
Magnesiumstearat
Hypromellos
Makrogol 400

Makrogol 6 000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 5 år

HDPE-burk: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-aluminium- eller PVC-aluminium- blisterförpackning eller HDPE-burk: 100 tabletter

HDPE-burken innehåller även en påse aktivt kol.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24596

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 november 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 8 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.8.2022