

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Metformin Accord 850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Metformin Accord 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiiniemästä.

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

500 mg:

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "LA15" ja toisella puolella ei ole merkintää.

Halkaisija: 11,0 mm-11,4 mm.

850 mg:

Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "L01" ja toisella puolella ei ole merkintää.

Pituus: 17,8-18,2 mm

Leveys: 8,0-8,3 mm

1000 mg:

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakourre ja toisella puolella jakourre sekä merkinnät "LA" ja "07".

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Pituus: 19,0 mm -19,4 mm

Leveys: 10,5 mm – 10,8 mm

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

tai yhdessä insuliinin kanssa.

On osoitettu, että ylipainoisten aikuisten tyyppin 2 diabetespotilaiden diabetekseen liittyvät komplikaatiot vähenevät, kun potilaita hoidetaan ensimmäisenä vaihtoehtona 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 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa päivässä, aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Annosta on tarkistettava 10-15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltava metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen.

Jos metformiiniin siirrytään jostakin muusta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan metformiini yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

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

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 (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

- Metformin Accordia voidaan käyttää 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa, aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metformiinille 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 tai sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa, kuten (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), dekompensoitunut sydämen 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 tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

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

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

Jodipitoisten varjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohapposidoosin 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 tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Pediatriset potilaat

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

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiini ei ole todettu vaikuttavan kasvuun tai murrosikään, mutta tietoa pitkäaikaisen hoidon vaikutuksista kasvuun ja murrosikään ei 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-vuotiaasta lasta. Vaikka metformiinin tehossa ja turvallisuudessa ei ollut eroa näiden lasten ja vanhempien lasten ja nuorten välillä, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

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 laboratoriotutkimuksilla.

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 syytetty, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista hoitoa on annettava B12-vitamiinin puutukseen vallitsevien hoitosuositusten mukaisesti.

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

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 luontaisesti hyperglykeeminen vaikutus (esim. glukokortikoidit [systemiset ja 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.
- OCT1:a 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:a että OCT2:a (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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hallitsematon hyperglykemia hedelmöityksen ja raskauden aikana liittyy suurentuneeseen synnyttäisten 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 synnyttäisten 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. 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yksinään käytettynä metformiinihoito ei pienennä veren glukoosipitoisuutta (hypoglykemia), joten sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

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

4.8 Haittavaikutukset

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 voi esiintyä metformiinihoidon yhteydessä. Haittavaikutukset on esitetty seuraavien yleisyysluokitusten mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Alentunut B12-vitamiinitaso/puutos (ks. kohta 4.4)
-------------------------------	---------	--

	Hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi (ks.kohta 4.4).
Hermosto	Yleinen	Makuaistin häiriöt
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä esiintyy tavallisimmin hoidon alussa, ja ne häviävät yleensä itsestään. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutuksien ehkäisemiseksi metformiini suositellaan otettavaksi 2 tai 3 päivittäiseen annokseen jaettuna ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Myös annoksen hidas asteittainen suurentaminen voi vähentää ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Yksittäisiä raportteja poikkeavista arvoista maksan toimintakokeissa tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina, urtikaria.

Pediatriiset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, biguanidit. ATC-koodi: A10BA02.

Vaikutusmekanismi

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

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- vähentämällä maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesia ja glykogenolyysia.
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä.
- Ja hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien 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 kohonnuttua verensokeripitoisuutta laskevasta vaikutuksesta. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien pitoisuutta.

Kliininen teho

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut intensiivisen verensokerin säätelyn pitkäaikaisen hyödyn tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuispotilailla.

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

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkittävästi 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 merkittävästi metformiiniyryhmässä 7,5 tapausta/ 1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$.
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: 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 merkittävästi: 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 valikoiduille tyypin 1 diabetespotilaille, mutta yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole vahvistettu.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Plasman suurin pitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa (t_{max}) metformiinihydrokloriditabletin nielemisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditabletista on n. 50-60 % terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä. Niellyn annoksen imeytymätön osuus ulosteessa oli 20-30 %.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Oletettavasti metformiinin imeytymisen farmakokineetiikka ei ole lineaarinen.

Suosittelulla metformiiniannoksilla ja annostusohjeilla plasman vakaan tilan konsentraatiot saavutetaan 24-48 tunnin sisällä, ja ne ovat tavallisesti alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) eivät ylittäneet 5 µg/ml edes maksimiannoksilla.

Ruokailu vähentää sekä hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg tabletin nielemisen jälkeen havaittiin 40% pienempi plasman huippupitoisuus, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasmassa huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika piteni 35 minuuttia. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Jakautuminen:

Metformiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on mitätöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veressä huippupitoisuus on matalampi kuin plasmassa, ja se ilmenee suurin piirtein samaan aikaan. Veren punasolut mitä todennäköisimmin edustavat toissijaista jakautumistilaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) vaihteli 63-276 litran välillä.

Biotransformaatio:

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitteja ei ole tunnistettu ihmisen elimistöstä.

Eliminaatio:

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin kautta. Annoksen nielemisen jälkeen lopullinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminnassa munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa metformiinin kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Tunnusluvut erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiiniä 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 kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokineetiikan on havaittu olevan lapsipotilaissa samanlaista kuin terveissä aikuisissa.

Moniannostutkimus: Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annoksella 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan lapsipotilailla huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) 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 lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Opadry white, joka sisältää:

Hypromelloosi

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

500 mg:

Läpipainopakkaus: Kirkas PVC-Alu läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 300, 400 tablettia.

HDPE-purkki: Valkoinen, läpikuultamaton HDPE -purkki, jossa on valkoinen, läpikuultamaton, lapsiturvallinen polypropyleenisuljain, vanutuppo ja alumiinisinetti ja joka sisältää 90, 100, 300, 400, 1000 tablettia.

850 mg:

Läpipainopakkaus: Kirkas PVC-Alu läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120,

200 tablettia.

HDPE-purkki: Valkoinen, läpikuultamaton HDPE -purkki, jossa on valkoinen, läpikuultamaton, lapsiturvallinen polypropyleenisuljin, vanutuppo ja alumiinisinetti ja joka sisältää 90, 100, 200 tablettia.

1000 mg:

Läpipainopakkaus: Kirkas PVC-Alu läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200 tablettia.

HDPE-purkki: Valkoinen, läpikuultamaton HDPE -purkki, jossa on valkoinen, läpikuultamaton, lapsiturvallinen polypropyleenisuljin, vanutuppo ja alumiinisinetti ja joka sisältää 60, 100, 200, 1000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV, Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 38130
750 mg: 38131
1000 mg: 38132

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Accord 500 mg filmdragerade tabletter
Metformin Accord 850 mg filmdragerade tabletter
Metformin Accord 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg: En filmdragerad tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metforminbas.

850 mg: En filmdragerad tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid motsvarande 662,9 mg metforminbas.

1000 mg: En filmdragerad tablett innehåller 1000 mg metforminhydroklorid motsvarande 780 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

500 mg:

Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”LA15” präglat på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Diameter: 11,0 mm till 11,4 mm

850 mg:

Vita till benvita, runda, kapselformade filmdragerade tabletter med ”L01” präglat på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Längd: 17,8 mm till 18,2 mm

Bredd: 8,0 mm till 8,3 mm

1000 mg

Vita till benvita, ovala bikonvexa filmdragerade tabletter med en brytskåra på båda sidorna, präglade med ”LA” respektive ”07” på var sida om brytskåran.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Längd: 19,0 mm till 19,4 mm

Bredd: 10,5 mm till 10,8 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Hos vuxna kan Metformin Accord användas som monoterapi eller i kombination med andra

- perorala antidiabetika eller med insulin.
- Hos barn från 10 års ålder och ungdomar kan Metformin Accord användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetika

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

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

Kombination med insulin

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel påbörjas och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var 3:e till var 6:e månad.

GFR (ml/min)	Total maximal daglig dos (ska delas upp på 2-3 doser)	Att beakta
60-89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrisk population

Monoterapi och kombination med insulin

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

Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Maximal rekommenderad dos av metforminhydroklorid är 2 g dagligen, uppdelat på 2-3 doser.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

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

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och hälso- och sjukvårdspersonal bör kontaktas.

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

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

Njurfunktion

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

Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njursvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet.

För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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 återinsätts förrän tidigast 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Kirurgiska ingrepp

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

Pediatrisk population

Diagnosen typ 2-diabetes ska bekräftas innan behandlingen med metformin inleds.

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

Barn mellan 10 och 12 år

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

Övriga försiktighetsåtgärder

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

Sedvanliga laborietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

Metformin kan sänka serumnivåerna av vitamin B12. Risken för låga vitamin B12-nivåer ökar med ökad metformindos, behandlingstid, 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 som monoterapi orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iaktas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

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

Joderade kontrastmedel

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

Kombinationer som kräver försiktighet

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

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

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

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett 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 effekt 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 krizotinib, 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 1000 exponerade utfall) från en registerbaserad kohortstudie samt publicerad data (metaanalyser, kliniska studier och register) tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar eller fetoneonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen och/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, fast data på långtidsutfall är 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 bröstmjolk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsad mängd data är tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metformin. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar för barnet.

Fertilitet

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

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.

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

4.8 Biverkningar

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

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin. Frekvenserna är definierade enligt följande: Mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).

Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskning av/brist på B12 (se avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	Laktacidosis (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Smakförändring
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala symtom som t.ex. illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. För att förebygga dessa gastrointestinala

		symtom rekommenderas att metformin tas två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som gått tillbaka vid utsättning av metformin.
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrik population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och i kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad pediatrik population i åldern 10-16 år som behandlades under ett år var biverkningsprofilen liknande den som observerades hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala blodsockernivån i plasma. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via 3 verkningsmekanismer:

- reduktion av leverns glukosproduktion genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- Förbättring av perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen genom att öka insulinkänsligheten.
- fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogen syntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av alla hittills kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

Farmakodynamisk effekt

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

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av dess inverkan på blodsockernivån. Detta har setts vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga eller långa kliniska studier: Metformin reducerar totalt kolesterol, LDL kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt

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

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

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

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

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

Pediatrik population

I kontrollerade kliniska studier på en begränsad pediatrik population i åldern 10-16 år som behandlades under 1 år sågs ett liknande svar med avseende på glykemisk kontroll som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Efter peroral administrering är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig.

Absorptionsfarmakokinetiken hos metformin antas vara icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer (C_{max})

5 mikrogram/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av och försenar absorptionen av metformin något. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40 % lägre C_{max} , 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av T_{max} . 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 och 276 l.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Egenskaper hos specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Studie av engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till pediatrika patienter har visat liknande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Povidon
Kroskarmellosnatrium

Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Opadry vit innehållande:
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 500 mg:

Blister: Klart PVC-Alu-blistert innehållande 7, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 300, 400 tabletter.

HDPE-burk:

Vit opak HDPE-burk med vit opak barnskyddande förslutning av polypropylen med vadd och induktionsförslutning i förpackningar med 90, 100, 300, 400 tabletter.

För 850 mg:

Blister: Klart PVC-Alu-blistert innehållande 7, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200 tabletter.

HDPE-burk:

Vit opak HDPE-burk med vit opak barnskyddande förslutning av polypropylen med vadd och induktionsförslutning i förpackningar med 90, 100, 200 tabletter.

För 1000 mg:

Blister: Klart PVC-Alu-blistert innehållande 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200 tabletter.

HDPE-burk:

Vit opak HDPE-burk med vit opak barnskyddande förslutning av polypropylen med vadd och induktionsförslutning i förpackningar med 60, 100, 200, 1000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV, Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 38130
750 mg: 38131
1000 mg: 38132

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.03.2023