

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metformin Accord 500 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, päällystämätön tabletti, kooltaan noin 19,2 mm x 9,3 mm, jonka toisella puolella on merkintä ”FN1” ja toisella puolella ei ole merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen ylipainoisilla aikuispotilailla, joilla on IGT* ja/tai IFG* ja/tai suurentunut HbA1c-pitoisuus ja
 - joilla on suuri riski sairastua tyypin 2 diabetekseen (ks. kohta 5.1) ja
 - joiden tila edelleen etenee kohti tyypin 2 diabetesta 3-6 kuukauden aikana tehdyistä tehostetuista elämäntapamuutoksista huolimatta.

Metformin Accord -hoidon on perustuttava riskipisteisiin, joissa otetaan huomioon asianmukaiset glukoosipitoisuuden hallinnan mittarit ja todisteet suurentuneesta sydän- ja verisuonitautiriskistä (ks. kohta 5.1).

Elämäntapamuutoksia on jatkettava, kun metformiinihoito aloitetaan, ellei potilas ole kykenemätön tekemään niin lääketieteellisistä syistä.

*IGT: heikentynyt glukoosinsieto; IGF: verengluukoosin suurentunut paastoarvo

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

Metformin Accord -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen

- Metformiinia on harkittava vain, jos 3-6 kuukauden aikana tehdyt tehostetut elämäntapamuutokset eivät ole johtaneet riittävään veren glukoosipitoisuuden hallintaa.
- Hoito aloitetaan yhdellä Metformin Accord -tabletila, joka otetaan kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä.
- Annos on suositeltavaa tarkistaa 10-15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella (oraalinen glukoosirasituskoe ja/tai paastoplasman glukoosi ja/tai HbA1c-pitoisuus normaalialueella). Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu annos on 4 tablettia (2000 mg) kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä.
- Verengluukoosin tilaa (oraalinen glukoosirasituskoe ja/tai paastoplasman glukoosi ja/tai HbA1c-pitoisuus) sekä riskitekijöitä on suositeltavaa seurata säännöllisesti (3-6 kuukauden välein), jotta voidaan arvioida, tarvitseeko hoitoa jatkaa tai muuttaa vai tarvitseeko se lopettaa.
- Hoito on myös arvioitava uudelleen, jos potilas parantaa ruokavaliota ja/tai liikunnan määrää tai jos terveydentilan muutokset mahdollistavat tehokkaamman elintapaintervention.

Tyypin 2 diabeteksen hoito yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa

- Tavallinen aloitusannos on yksi tabletti Metformin Accord 500 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa.
- Annos on tarkistettava 10–15 päivän kuluttua veren glukoosipitoisuuden perusteella. Annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä. Suurin suositeltu annos on 4 tablettia Metformin Accord 500 mg -valmistetta vuorokaudessa.
- Annosta saa suurentaa 500 mg:n lisäyksin 10–15 päivän välein enimmäisannoksen ollessa 2000 mg kerran vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada hallintaan Metformin Accord -valmistella 2000 mg kerran vuorokaudessa, on harkittava Metformin Accord -valmistetta 1000 mg kahdesti vuorokaudessa, kumpikin annos otetaan aterian yhteydessä. Jos veren glukoosipitoisuutta ei saada edelleenkään hallintaan, potilaat voivat vaihtaa tavallisiin metformiinitabletteihin (enimmäisannos 3000 mg vuorokaudessa).
- Jos potilas jo käyttää metformiinitabletteja, Metformin Accord -depottablettien aloitusannoksen on vastattava välittömästi vapautuvien metformiinitablettien vuorokausiannosta. Jos potilaan metformiiniannos on yli 2000 mg vuorokaudessa, vaihtamista Metformin Accord -depottabletteihin ei suositella.
- Jos metformiiniin siirrytään jostakin muusta suun kautta otettavasta diabeteslääkkeestä, lopetetaan edellinen hoito ja aloitetaan Metformin Accord -depottabletit yllä esitetyllä annoksella.

Yhteiskäyttö insuliinin kanssa:

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdessä paremman hoitotasapainon saavuttamiseksi. Metformin Accord -depottablettien tavallinen aloitusannos on yksi 500 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa samalla, kun insuliiniannosta säädetään veren glukoosipitoisuuden perusteella.

Iäkkäät:

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

Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentämisen tai viivästyttämisen hyötyjä 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1), eikä metformiinin aloittamista siksi suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Pediatriiset potilaat:

Tietojen puuttuessa Metformin Accord -depottabletteja ei saa käyttää lasten hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen prekooma.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).
- Akuutti tila, jolloin munuaistoiminta mahdollisesti muuttuu, kuten
 - elimistön kuivuminen
 - vaikea infektio
 - sokki.
- Sairaus joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten
 - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
 - hengityselinten vajaatoiminta
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi:

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

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

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).

Iäkkäät:

Koska tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskin pienentämisen tai viivästyttämisen tehosta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, metformiinin aloittamista näille potilaille ei siksi suositella.

Jodivarjoaineiden anto:

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainefropatiaan, 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 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.

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-vitamiinipitoisuuksia. B12-vitamiinipitoisuuden 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-vitamiinipitoisuutta seurata. Ajoittainen B12-vitamiinipitoisuuden 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 oraalistien diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

Tabletin kuoria voi näkyä ulosteessa. Potilaille on kerrottava, että tämä on normaalia.

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 maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen 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 4.5.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohapposidoosin 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)

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:n inhibiittorit (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:n induktorit (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2:n inhibiittorit (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, rimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta

- Sekä OCT1:n ja OCT2:n inhibiittorit (kuten kritsotiniibi ja olabaribi) 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:n inhibiittorit/induktorit 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. Naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä ei ole havaittu esiintyneen haittavaikutuksia. Koska käytettävissä on niukasti tietoa, ei rintaruokintaa suositella metformiinihoidon aikana. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat 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 muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini, meglitinidit).

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Metformin Accord -depottablettien käytön yhteydessä.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen $\leq 1/10$; yleinen $\leq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\leq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\leq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuorokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen:

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

Hyvin harvinainen:

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleinen:

- Makuhäiriö.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen:

- Ruoansulatuskanavanhäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä haittavaikutukset esiintyvät useimmiten hoidon alussa ja paranevat useimmissa tapauksissa itsestään. Ruoansulatuskanavanoireiden välttämiseksi suositellaan myös annostuksen lisäämistä asteittain.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen:

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

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinainen:

- Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina, urtikaria.

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 85 g:n metformiiniannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Suuri metformiinin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Runsas yliannos tai muut metformiinihoitoon vaikuttavat tekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja..

ATC-koodi:A10BA02

Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva lääkeaine, jolla on antihyperglykeeminen vaikutus sekä arterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini vähentää hyperinsulinemiaa ja yhdessä insuliinin kanssa käytettynä vähentää insuliinin tarvetta.

Metformiini pienentää veren glukoosipitoisuutta usealla eri mekanismilla:

- Metformiini vähentää maksan glukoosintuotantoa.
- Metformiini tehostaa perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä osittain lisäämällä insuliinin toimintaa.
- Metformiini muuttaa glukoosin kiertoa suolistossa: otto verenkierrosta lisääntyy ja imeytyminen ruoasta vähenee. Muita suolistoon liittyviä mekanismeja ovat glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1) vapautumisen lisääntyminen ja sappihappojen reabsorption väheneminen.
- Metformiini muuttaa suoliston mikrobiomia
- Metformiini voi parantaa lipidiprofiilia potilailla, joilla on hyperlipidemia.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko vakaa kehonpaino tai vähäinen painonlasku.

Metformiini on adenosiinimonofosfaatin aktivoiman proteiinkinaasin (AMPK) aktivaattori ja lisää kaikenlaisen solukalvon glukoosinkuljettajien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Kliininen teho:

Tyypin 2 diabeteksen riskin pienentäminen tai viivästyttäminen

Diabetes Prevention Program (DPP) oli kliininen satunnaistettu, kontrolloitu aikuisilla tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tehostetun elintapaintervention tai metformiinin tehoa tyyppin 2 diabeteksen kehittymisen ehkäisyssä tai viivästyttämisessä. Sisäänottokriteerit olivat ikä ≤ 25 vuotta, BMI ≤ 24 kg/m² (≤ 22 kg/m² aasialaisamerikkalaisille) sekä heikentynyt glukoosinsieto ja paastoplasman glukoosi 95–125 mg/dl (tai ≥ 125 mg/dl Amerikan intiaaneille). Potilaiden hoitona oli joko tehostettu elintapainterventio, 2 x 850 mg metformiinia ja tavanomainen elämäntapojen muutos tai lumelääke ja tavanomainen elämäntapojen muutos.

DPP-tutkimukseen osallistuneiden (n = 3234; kesto 2,8 vuotta) lähtötilanteen keskimääräiset arvot olivat ikä $50,6 \pm 10,7$ vuotta, paastoplasman glukoosi $106,5 \pm 8,3$ mg/dl, plasman glukoosi kaksi tuntia oraalisen glukoosirasituksen jälkeen $164,6 \pm 17,0$ mg/dl ja BMI $34,0 \pm 6,7$ kg/m². Tehostettu elintapainterventio sekä metformiini vähensivät merkittävästi diabeteksen puhkeamisen riskiä verrattuna lumelääkkeeseen: elintapainterventio 58 %:lla (95 %:n luottamusväli: 48–66 %) ja metformiini 31 %:lla (95 %:n luottamusväli: 17–43 %).

Elintapaintervention hyöty metformiiniin verrattuna oli suurempi iäkkäämmillä.

Metformiinihoidosta hyötyivät eniten potilaat, jotka olivat alle 45-vuotiaita, joiden BMI oli 35 kg/m² tai sitä suurempi, lähtötilanteen 2 tunnin glukoosiarvo $9,6$ – $11,0$ mmol/l, lähtötilanteen HbA1C-pitoisuus $6,0$ % tai sitä suurempi tai joilla oli aiemmin ollut raskausdiabetes.

Yhden diabeteksen puhkeamistapauksen ehkäisemiseksi kolmen vuoden aikana koko DPP-tutkimuksen potilasjoukossa $6,9$ potilaan oli osallistuttava tehostetun elintapamuutoksen ryhmään ja $13,9$ potilaan metformiiniinryhmään. Ajankohta, jossa diabeteksen kumulatiivinen ilmaantuvuus vastasi 50 %, viivästyi noin kolmella vuodella metformiiniinryhmässä lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna.

Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) on DPP-tutkimuksen pitkäkestoinen seurantatutkimus, jonka pitkäaikaisseurantaan on osallistunut yli 87 % alkuperäisen DPP-tutkimuksen potilasjoukosta.

DPPOS-tutkimukseen osallistujien joukossa (n = 2776) diabeteksen kumulatiivinen ilmaantuvuus 15 vuoden kohdalla on 62 % lumeryhmässä, 56 % metformiiniinryhmässä ja 55 % tehostetun elintapaintervention ryhmässä. Karkeat diabetesmäärät ovat $7,0$ tapausta 100 henkilövuotta kohden lumeryhmässä, $5,7$ tapausta 100 henkilövuotta kohden metformiiniinryhmässä ja $5,2$ tapausta 100 henkilövuotta kohden tehostetun elintapaintervention ryhmässä. Diabetesriski väheni 18 % (riskisuhde (HR) $0,82$; 95 %:n luottamusväli: $0,72$ – $0,93$; p = $0,001$) metformiiniinryhmässä ja 27 % (HR $0,73$; 95 %:n luottamusväli: $0,65$ – $0,83$; p < $0,0001$) tehostetun elintapaintervention ryhmässä lumeryhmään verrattuna. Nefropatian, retinopatian ja neuropatian yhdistetyn mikrovaskulaarisen päätetapahtuman osalta lopputuloksessa ei ollut merkittävää eroa hoitoryhmien välillä, mutta niillä osallistujilla, jotka eivät sairastuneet diabetekseen DPP-/DPPOS-tutkimusten aikana, yhdistetyn mikrovaskulaarisen lopputuloksen ilmaantuvuus oli 28 % pienempi kuin diabetekseen sairastuneilla (riskisuhde $0,72$; 95 %:n luottamusväli: $0,63$ – $0,83$; p $0,0001$). Saatavilla ei ole prospektiivisiä vertailevia tietoja metformiinin makrovaskulaarisista lopputuloksista potilailla, joilla on IGT ja/tai IFG ja/tai suurentunut HbA1c-pitoisuus.

Tyyppin 2 diabeteksen julkaistuja riskitekijöitä ovat etninen tausta (aasialainen tai mustaihoinen), yli 40 vuoden ikä, dyslipidemia, korkea verenpaine, lihavuus tai ylipaino, ikä, diabetes lähisukulaisella, aiempi raskausdiabetes ja munasarjojen monirakkulatauti (PCOS).

Nykyiset prediabeteksen määritelmää koskevat kansalliset ohjeet on otettava huomioon. Suuririskiset potilaat on tunnistettava validoidulla riskitestillä.

Tyyppin 2 diabeteksen hoito

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa ylipainoisille aikuisille, jotka saivat välittömästi vapautuvaa metformiinia ensisijaisena hoitona ruokavalioidon epäonnistuttua. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalioido oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0023$ ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini ryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini ryhmässä 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 merkitsevästi: metformiini ryhmässä 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Välittömästi vapautuvan lääke muodon tavoin vakaan tilan C_{max} ja AUC eivät suurene suhteellisesti annetun annoksen kanssa. Kerta-annoksena annetun metformiini depottabletin 2000 mg AUC on samankaltainen kuin mitä on havaittu kahdesti vuorokaudessa annetun välittömästi vapautuvan metformiini tabletin 1000 mg jälkeen.

Metformiini depottablettien C_{max} - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu vastaa välittömästi vapautuvilla metformiini tableteilla havaittua.

Kun depottabletti annetaan tyhjiin vatsaan, AUC suurenee 30 % (C_{max} ja T_{max} pysyvät muuttumattomina).

Aterian koostumus ei juuri muuta depottablettina annetun metformiinin keskimääräistä imeytymistä.

Depottabletteina toistuvasti annetun metformiinin (enintään 2000 mg) ei havaittu aiheuttavan kumuloitumista.

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 (Vd) asettuu välille 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu mitään metaboliitteja.

Eliminaatio

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

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

Tiettyjen potilasryhmien ominaispiirteet

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi K 100M
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei mitään

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alu-PVC/PVdC- tai OPA/Alu/PVC-Alu-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mtnr: 34175

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.07.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Accord 500 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid som motsvarar 390 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vita till gulvita, bikonvexa, kapselformade tabletter utan beläggning, cirka 19,2 mm × 9,3 mm, märkta med "FN1" på ena sidan utan märkning på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

• Minskning av risken för eller försening av debuten för typ 2-diabetes mellitus hos vuxna, överviktiga personer med IGT* och/eller IFG* och/eller högt HbA1C som:

- löper stor risk att utveckla uppenbar typ 2-diabetes mellitus (se avsnitt 5.1) och
- fortfarande utvecklas mot typ 2-diabetes mellitus trots införande av omfattande livsstilsförändringar under 3 till 6 månader

Behandling med Metformin Accord måste baseras på en riskbedömning som inbegriper lämpliga åtgärder för glykemisk kontroll och omfattar bevis på hög kardiovaskulär risk (se avsnitt 5.1).

Livsstilsförändringarna ska fortsätta medan metformin initieras om inte patienten är oförmögen att göra det av medicinska skäl.

*IGT: Nedsatt glukosintolerans; IFG: Fastehyperglykemi

Behandling av typ 2-diabetes mellitus hos vuxna särskilt hos överviktiga patienter, när enbart kostbehandling och motion inte leder till tillräcklig glukoskontroll.

Metformin Accord depottabletter kan användas som monoterapi eller i kombination med andra orala diabetesläkemedel, eller med insulin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 mL/min)

Minskning av risken för eller försening av debuten för typ 2-diabetes

- Metformin bör endast övervägas när omfattande livsstilsförändringar under 3 till 6 månader inte har resulterat i tillräcklig glukoskontroll.
- Behandlingen bör inledas med en tablett Metformin Accord en gång dagligen tillsammans med kvällsmålet.
- Efter 10 till 15 dagar rekommenderas dosjustering baserat på blodglukosmätningar (OGTT och/eller FPG och/eller HbA1C-värden ska ligga inom normala intervall). En långsam ökning av dosen kan förbättra mag-tarmtolerabiliteten. Maximal rekommenderad dos är 4 tabletter (2 000 mg) en gång dagligen tillsammans med kvällsmålet.
- Det rekommenderas att regelbundet övervaka (var 3–6:e månad) glykemisk status (OGTT och/eller FPG och/eller HbA1c-värde) samt riskfaktorerna för att utreda om behandlingen behöver fortsättas, ändras eller avbrytas.
- Ett beslut att utvärdera behandlingen igen behövs också om patienten förbättrar sin kost och/eller motion, eller om ändringar av det medicinska tillståndet gör att större livsstilsförändringar kan införas.

Monoterapi vid typ 2-diabetes mellitus och kombination med andra orala diabetesläkemedel:

- Den vanliga startdosen är en tablett Metformin Accord 500 mg en gång dagligen.
- Efter 10 till 15 dagar ska dosen justeras baserat på blodglukosmätningar. En långsam ökning av dosen kan förbättra mag-tarmtolerabiliteten. Maximal rekommenderad dos är 4 tabletter Metformin Accord 500 mg dagligen.
- Dosökningar ska göras i steg om 500 mg var 10–15:e dag, upp till maximalt 2 000 mg en gång dagligen tillsammans med kvällsmålet. Om glykemisk kontroll inte uppnås med Metformin Accord 2 000 en gång dagligen bör Metformin Accord 1000 mg två gånger dagligen övervägas, där båda doserna intas tillsammans med mat. Om glykemisk kontroll fortfarande inte uppnås kan patienterna få övergå till metformintabletter av standardtyp med en maxdos på 3000 mg dagligen.
- Om patienterna redan har behandlats med metformintabletter ska startdosen av Metformin Accord depottablett motsvara den dagliga dosen av metformin i tabletterna med omedelbar frisättning. Patienter som behandlats med metformin i doser på över 2000 mg rekommenderas inte att övergå till Metformin Accord depottablett.
- Om övergång från ett annat oralt diabetesläkemedel avses: sätt ut det andra läkemedlet och sätt in Metformin Accord depottablett i den dos som anges ovan.

Kombination med insulin:

Metformin och insulin kan användas som kombinationsterapi för att åstadkomma bättre blodsockerkontroll. Den vanliga startdosen för Metformin Accord depottablett är en 500 mg tablett en gång dagligen, medan insulindosen justeras utifrån mätningar av blodglukos.

Äldre:

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

Fördelen för minskning av risken för eller försening av debuten för typ 2-diabetes har inte fastställts hos patienter som är 75 år och äldre (se avsnitt 5.1) och initiering av metforminbehandling rekommenderas därför inte heller för dess patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling initieras med metforminnehållande produkter och minst en gång om året därefter. Hos patienter som löper högre risk för vidare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var 3–6:e månad.

GFR mL/min	Total maximal dygnsdos	Ytterligare överväganden
60–89	2000 mg	Dosminskning kan övervägas i relation till försämrad njurfunktion.
45–59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) bör granskas innan man överväger initiering av metformin. Startdosen är som mest hälften av den maximala dosen.
30–44	1000 mg	
<30	-	Metformin är kontraindikerat.

Pediatrisk population:

Vid avsaknad av tillgängliga data bör Metformin Accord depottablett inte användas på barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetisk pre-koma.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (till exempel laktacidosis, diabetesketoacidosis)
- Allvarlig njursvikt (GFR <30 mL/min).
- Akuta fall med potential att påverka njurfunktionen, till exempel:
 - uttorkning,
 - allvarlig infektion,
 - chock
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom, eller förvärrande av kronisk sjukdom) till exempel:
 - dekompenenserad hjärtsvikt,
 - andningssvikt,
 - nyligen inträffad hjärtinfarkt,
 - chock
- Leverinsufficiens, akut alkoholförgiftning, alkoholism

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Laktacidosis:

Laktacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk följsjukdom, förekommer oftast vid akut försämring av njurfunktionen eller vid kardiorespiratorisk sjukdom eller blodförgiftning. Ackumulering av metformin förekommer vid akut försämring av njurfunktionen och ökar risken för laktacidosis.

Vid uttorkning (allvarlig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag), bör metformin tillfälligt sättas ut och kontakt med vårdpersonal rekommenderas.

Läkemedelsprodukter som akut kan försämra njurfunktionen (till exempel blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) bör initieras med försiktighet hos metforminbehandlade patienter. Andra riskfaktorer för laktacidosis är överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens, otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som förknippas med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare bör informeras om risken för laktacidosis. Laktacidosis kännetecknas av acetotisk andnöd, buksmärta, muskelkramp, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symptom ska patienten sluta ta metformin och kontakta läkare omedelbart. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($pH < 7,35$), ökade plasmalaktatnivåer ($>5 \text{ mmol/L}$) samt ett ökat anjongap och en ökad laktat-/pyruvatkvot.

Njurfunktion:

GFR bör bedömas före initiering av behandling och därefter regelbundet, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindikerat hos patienter med $GFR < 30 \text{ mL/min}$ och bör tillfälligt utsättas vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil, kronisk hjärtsvikt kan metformin användas vid regelbunden övervakning av hjärt- och njurfunktionen.

Hos patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindikerat (se avsnitt 4.3).

Äldre:

På grund av begränsade effektivitetsdata om behandling för minskning av risk eller fördröjning av typ 2-diabetes hos patienter som är 75 år eller äldre rekommenderar inte initiering med metformin för dessa patienter.

Tillförsel av joderad kontrastvätska:

Intravaskulär tillförsel av joderad kontrastvätska kan leda till kontrastmedelsorsakad nefropati, vilket leder till ackumulering av metformin och en ökad risk för laktacidosis. Metformin bör utsättas före eller vid tidpunkten för avbildningsproceduren och behandlingen bör inte återupptas förrän minst 48 timmar senare, förutsatt att njurfunktionen har bedömts igen och funnits vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Kirurgi:

Metformin måste sättas ut vid tidpunkten för ett kirurgiskt ingrepp under generell anestesi, ryggmärgsbedövning eller epidural. Behandlingen får inte återupptas förrän minst 48 timmar efter ingreppet eller återupptagande av oral näringstillförsel och förutsatt att njurfunktionen har bedömts igen och funnits vara stabil.

Andra försiktighetsmått:

Alla patienter bör fortsätta med sin kosthållning med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta med sin energibegränsade kosthållning.

De vanliga laboratorietesterna för diabetesövervakning bör utföras 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.

Enbart Metformin orsakar aldrig hypoglykemi, men försiktighet ska iakttagas när det används i kombination med insulin eller andra orala diabetesläkemedel (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Tabletternas hölje kan påträffas i avföring. Patienten bör informeras om att detta är normalt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga, det är praktiskt taget ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholförgiftning förknippas med en ökad risk för laktacidosis, särskilt i samband med fasta, undernäring eller nedsatt leverfunktion.

Joderad kontrastvätska

Metformin måste utsättas före eller vid tidpunkten för avbildningsproceduren och behandlingen bör inte återupptas förrän minst 48 timmar senare, förutsatt att njurfunktionen har bedömts igen och funnits vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt, vilket kan öka risken för laktacidosis, t.ex. NSAID, inklusive selektiv cyclo-oxygenas (COX) II-hämmare, ACE-hämmare, angiotensin II receptorantagonister och diuretika, särskilt loopdiuretika. När behandling med sådana läkemedel inleds, eller när de används tillsammans med metformin, är noggrann övervakning av njurfunktionen nödvändig.

Läkemedel med inneboende hyperglykemisk aktivitet (t.ex. glukokortikoider (systemiska och lokala vägar) och sympatomimetika).

Mer frekvent kontroll av blodglukos kan behövas, särskilt i början av behandlingen. Vid behov ska metformindosen justeras under behandling med det andra läkemedlet och vid utsättning av det.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett substrat av både OCT1- och OCT2-transportörerna.

Samtidig tillförsel av metformin med

- OCT1-hämmare (till exempel verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (till exempel rifampicin) kan öka mag-tarmabsorptionen och effekten av metformin.
- OCT2-hämmare (till exempel cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) man minska njurarnas eliminering av metformin och därmed leda till en ökning av metforminkoncentrationen i plasma.
- Hämmare av både OCT1 och OCT2 (till exempel krizotinib, olaparib) kan förändra effekten och njurarnas eliminering av metformin.

Försiktighet ska därför iakttas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel tillförs samtidigt som metformin, eftersom metforminkoncentrationen i plasma kan öka. Vi behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/-inducerare kan påverka 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 mänsklig modersmjölk. Inga biverkningar har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn. Eftersom endast begränsade data är tillgängliga rekommenderas dock amning inte vid behandling med metformin. Ett beslut bör fattas angående om amningen ska avbrytas eller inte, med hänsyn tagen till fördelarna med amning och den eventuella risken för biverkningar på barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han eller honrättor påverkades inte av metformin när det administrerades vid doser så höga som 600 mg/kg/dag, vilket är cirka tre gånger den rekommenderade maximala dosen för människor, baserat på jämförelser av kroppsytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Monoterapi med metformin orsakar inte hypoglykemi och påverkar därför inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna bör dock informeras om risken för hypoglykemi när metformin används i kombination med andra diabetesläkemedel (t.ex. sulfonylureider, insulin eller meglinitider).

4.8 Biverkningar

I data efter lanseringen och kontrollerade studier hade rapporteringen av biverkningar hos patienter som behandlades med Metformin Accord depottablett liknande egenskaper och allvarlighetsgrad jämfört med de som rapporterades för patienter som behandlades med metforminhydroklorid med omedelbar frisättning.

Under inledningen av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkning, diarré, buksmärta och aptitlöshet, vilka går över spontant i de flesta fall.

Följande biverkningar kan förekomma med Metformin Accord depottablett.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga: $>1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $<1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $<1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$; mycket sällsynta $<1/10\ 000$. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition

Vanliga:

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

Mycket sällsynta:

- Laktacidosis (se 4.4. Varningar och försiktighetsmått).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:

- Smakrubbningar

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga:

- Sjukdomar i mag-tarmkanalen, till exempel illamående, kräkning, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa biverkningar förekommer mest frekvent under inledningen av behandlingen och försvinner spontant i de flesta fall. En långsam ökning av dosen kan också förbättra mag-tarmkanalens tolerabilitet.

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 erytem, klåda, nässelutslag

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte observerats vid metformindoser på upp till 85 g, men laktacidosis har förekommit under sådana förhållanden. Omfattande överdosering eller risker vid samtidig behandling med metformin kan leda till laktacidosis. Laktacidosis utgör ett medicinskt nödläge och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, på både den basala och postprandiala hyperglykemi. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin reducerar basal hyperinsulinemi och reducerar, i kombination med insulin, insulinbehovet.

Metformin utövar dess antihyperglykemiska effekt via flera verkningsmekanismer:

- Metformin reducerar leverns produktion av glukos.
- Metformin underlättar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande, delvis genom att öka insulinets verkan.
- Metformin förändrar glukosomsättningen i tarmen. Upptaget från cirkulationen ökar och absorptionen från maten minskar. Ytterligare mekanismer som tillskrivs tarmen innefattar en ökad frisättning av glukagonliknande peptid 1 (GLP-1) och en minskning av gallsyraresorptionen.
- Metformin förändrar tarmfloran.
- Metformin kan förbättra lipidprofilen hos individer med hyperlipidemi.

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

Metformin är en aktivator av adenosinmonofosfatproteinkinase (AMPK) och ökar transportkapaciteten av alla typer av membranglukostransportörer (GLUT).

Klinisk effekt:

Minskning av risken för eller försening av typ 2-diabetes mellitus

Diabetes Prevention Program (DPP) var en randomiserad, kontrollerad klinisk multicenterprövning på vuxna som bedömde effekten av en omfattande livsstilsförändring eller metformin för att förhindra eller fördröja utvecklingen av typ 2-diabetes mellitus. Inklusionskriterierna var ålder ≥ 25 år, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² för asiatiska amerikaner) och nedsatt glukostolerans plus ett fastande plasmaglukos på 95–125 mg/dl (eller ≤ 125 mg/dl för amerikanska ursprungsbefolkningen). Patienterna behandlades antingen med en omfattande livsstilsförändring, 2x850 mg metformin plus en standardmässig livsstilsförändring, eller placebo plus en standardmässig livsstilsförändring.

Medelvärde vid baslinjen för DPP-deltagarna (n=3 234 under 2,8 år) var ålder 50,6 \pm 10,7 år, 106,5 \pm 8,3 mg/dl fastande plasmaglukos, 164,6 \pm 17,0 mg/dl plasmaglukos två timmar efter oral glukosbelastning och 34,0 \pm 6,7 kg/m² BMI. Omfattande livsstilsförändringar och metformin minskade betydligt risken för att utveckla uppenbar diabetes jämfört med placebo, 58 % (95 % KI 48–66 %) respektive 31 % (95 % KI 17–43 %).

Fördelarna med livsstilsförändringar över metforminbehandling var större hos äldre personer.

De patienter som gynnades mest av metforminbehandlingen var under 45 år, hade ett BMI lika med eller över 35 kg/m², ett basglukosvärde efter 2 h på 9,6–11,0 mmol/l, ett basvärde för HbA1C lika med eller över 6,0 % eller hade en historik av graviditetsdiabetes.

För att förhindra ett fall av uppenbar diabetes under de tre åren i hela populationen i DPP-studien krävdes det att 6,9 patienter deltog i gruppen med omfattande livsstilsförändringar och 13,9 patienter i metformingruppen. Tidpunkten för att nå en kumulativ incidens för diabetes som motsvarade 50 % försenades med ungefär tre år i metformingruppen jämfört med placebo.

Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) är en långsiktig uppföljningsstudie av DPP som omfattade över 87 % av den ursprungliga DPP-populationen för långsiktig uppföljning.

Bland DPPOS-deltagarna (n=2 776) är det kumulativa incidensen för diabetes vid år 15 62 % i placebogruppern, 56 % i metformingruppen och 55 % i gruppen med omfattande livsstilsförändringar. Bruttofrekvens för diabetes är 7,0, 5,7 och 5,2 fall per 100 person-år i gruppen med placebo, metformin respektive omfattande livsstilsförändringar. Minskningen i risken för diabetes var på 18 % (riskkvot (HR) 0,82, 95 % KI 0,72–0,93; p=0,001) för metformingruppen och 27 % (HR 0,73, 95 % KI 0,65–0,83; p<0,0001) för gruppen med omfattande livsstilsförändringar, jämfört med placebogruppern. För ett sammanslaget mikrovaskulärt effektmått för nefropati, retinopati och neuropati skilde sig resultaten inte betydligt åt mellan behandlingsgrupperna, men bland de deltagare som inte hade utvecklat diabetes under DPP/DPPOS var förekomsten av det sammanslagna mikrovaskulära effektmåttet 28 % lägre jämfört med de personer som hade utvecklat diabetes (riskkvot 0,72, 95 % KI 0,63–0,83; p<0,0001). Inga prospektiva jämförandedata för metformin på mikrovaskulära resultat hos patienter med IGT och/eller IFG och/eller förhöjt HbA1C är tillgängliga.

Publicerade riskfaktorer för typ 2-diabetes omfattar: Asiatisk eller mörkhyad etnisk bakgrund, ålder över 40 år, dyslipidemi, högt blodtryck, fetma eller övervikt, ålder, diabetes i närmaste släkten, graviditetsdiabetes mellitus i släkten samt polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS).

Nationella riktlinjer om definitionen av förstadiet till diabetes måste övervägas. Patienter som löper stor risk bör identifieras med ett godkänt riskbedömningsverktyg.

Behandling av typ 2-diabetes mellitus

Den prospektiva, randomiserade studien (UKPDS) har fastställt den positiva effekten under lång tid av intensiv blodsockerkontroll hos vuxna med typ 2 diabetes som behandlas med metformin med omedelbar frisättning som främsta behandling efter misslyckad dietbehandling. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckad dietbehandling 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 de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral dos av depottabletten fördröjs metforminabsorptionen betydligt jämfört med tablettens för omedelbar frisättning med T_{max} efter 7 timmar (T_{max} för tablettens för omedelbar frisättning är 2,5 timmar).

Vid steady-state ökar inte C_{max} och AUC proportionerligt med administrerad dos, i likhet med formuleringen för omedelbar frisättning. AUC efter en enskild peroral administrering av 2 000 mg metformin depottabletter liknar den som observerats efter administrering av 1 000 mg metformin med omedelbar frisättning två gånger dagligen.

Variabiliteten inom försökspersoner för C_{max} och AUC för metformin depottabletter kan jämföras med den som observerats för metformin med omedelbar frisättning.

När depottabletten ges under fastande förhållanden minskas AUC med 30 % (både C_{max} och T_{max} är opåverkade).

Genomsnittlig metforminabsorption från depottabletten förändras nästan inte av måltidssammansättning.

Ingen ackumulering observeras efter upprepad administrering av upp till 2 000 mg metformin som depottablett.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Toppvärdet i blod är lägre än toppvärdet i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63–276 L.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Egenskaper hos specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig data från personer med måttlig njurinsufficiens 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/toleransövervägande (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
Hypromellos K 100M,
Kolloidalt vattenfritt kisel,
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Inga

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC- eller OPA/Alu/PVC-Alu-blisterförpackning innehållande 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr: 34175

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.07.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.06.2023