

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forminet 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Forminet 850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Forminet 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Forminet 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 390 mg metformiiniemästä.

Forminet 850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 663 mg metformiiniemästä.

Forminet 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia, mikä vastaa 780 mg metformiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Forminet 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”001” ja toisella puolella ”500”. Tabletin halkaisija on noin 11 mm ja paksuus noin 6 mm.

Forminet 850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”002” ja toisella puolella ”850”. Tabletin halkaisija on noin 13 mm ja paksuus noin 7 mm.

Forminet 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”003” ja toisella puolella ”1000”. Tableteissa on jakourre molemmilla puolilla. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletin pituus on noin 19 mm ja leveys noin 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Yksin sekä yhdessä muiden suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden kanssa

Tavallinen aloitusannos on 500 mg 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.

Suuria metformiinihydrokloridiannoksia (2–3 g vuorokaudessa) saaville potilaille kaksi Forminet 500 mg kalvopäällysteistä tablettia voidaan korvata yhdellä Forminet 1000 mg kalvopäällysteisellä tablettilla.

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	3 000 mg	Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.
45–59	2 000 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	1 000 mg	
< 30	-	Metformiini on vasta-aiheinen

Pediatriset potilaat

Yksinään tai yhdessä insuliinin kanssa

- Forminet-valmistetta voidaan käyttää 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa joko 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 vajaatoiminta tai hengityselinten vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai sokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

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

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on 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-pyruvaattisuhte.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydämen toiminta

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

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

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, 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.

Pediatriset potilaat

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

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

10–12-vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla suoritettuihin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10–12-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.

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 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 hoitosuosituksen mukaisesti.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

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

Jodivarjoaineet

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

Varotoimia vaativat yhdistelmät

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

Lääkevalmisteet, joilla on 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 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:tä että OCT2:ta (kuten kritsotinibi ja olabaribi), saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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 on havaittu metformiinihoidon yhteydessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/100$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset

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

Hyvin harvinaiset

- maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleiset

- makuhäiriöt.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset

- ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja ne yleensä häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan 2–3 päiväannokseen jaettuna aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen hidas suurentaminen voi parantaa gastrointestinaalista siedettävyyttä.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset

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

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinaiset

- ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja 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 haittapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole todettu jopa 85 g:n metformiinihydrokloridiannoksella, mutta maitohappoasidoosia on ilmennyt näillä annoksilla. Suuri metformiinin yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet. Biguanidit; ATC-koodi: A10BA02.

Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva lääkeaine, jolla on antihyperglykeeminen vaikutus sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin erityystä, 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

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokeripitoisuuden säätelyssä tyypin 2 diabeteksessa aikuisille.

Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia käyttäneiden ryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p = 0,011$), ja verrattuna pelkästään sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden ryhmään 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,021$)
- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ($p = 0,01$).

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

Metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdessä 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}), kun metformiinihydrokloriditabletti on nielty. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditabletista on terveiden koehenkilöiden elimistössä noin 50–60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Suositteluilta metformiiniannoksilla ja antovälillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24–48 tunnin kuluttua, ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman suurin metformiiniannoksilla ei ylittänyt edes maksimiannoksilla arvoa 5 mikrog/ml.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisistä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

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

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

Erytisyryhmät

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).

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: Niellyn 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetikan on havaittu olevan lapsipotilaissa samanlainen kuin terveissä aikuisissa. Moniannostutkimus: Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annoksella 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) laski noin 33 % ja systeeminen altistus (AUC_{0-t}) laski noin 40 % verrattaessa diabetesta sairastaviin aikuisiin, jotka saivat 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren glukoosipitoisuuden perusteella, tällä ei ole kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
Povidoni (E1201)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 2910 (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

HDPE-purkki: Ensimmäisen avaamisen jälkeen käytettävä 90 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Forminet 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainopakkaukset (PVC/Al), joissa on 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen suljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu kierresuljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Forminet 850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainopakkaukset (PVC/Al), joissa on 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen suljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu kierresuljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Forminet 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainopakkaukset (PVC/Al), joissa on 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 ja 1500 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen suljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeenista valmistettu kierresuljin, valkoinen, läpinäkymätön korkki, läpikuultava sisäkorkki ja tiiviste, ja jotka sisältävät 500 kalvopäällysteistä tablettia.

500 tabletin (HDPE-purkeissa) ja 1500 tabletin (läpipainopakkauksissa) pakkauskoot ovat tarkoitettu vain sairaala- ja annosjakelukäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 39463
850 mg: 39464
1000 mg: 39471

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forminet 500 mg filmdragerade tabletter
Forminet 850 mg filmdragerade tabletter
Forminet 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Forminet 500 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metforminbas.

Forminet 850 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid motsvarande 663 mg metforminbas.

Forminet 1000 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg metforminhydroklorid motsvarande 780 mg metforminbas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Forminet 500 mg filmdragerade tabletter
Vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter präglade med "001" på ena sidan och "500" på andra sidan. Ungefärliga dimensioner på tabletterna är 11 mm diameter och 6 mm tjocklek.

Forminet 850 mg filmdragerade tabletter
Vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter präglade med "002" på ena sidan och "850" på den andra sidan. Ungefärliga dimensioner på tabletterna är 13 mm diameter och 7 mm tjocklek.

Forminet 1000 mg filmdragerade tabletter
Vita till benvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "003" på ena sidan och "1000" på den andra sidan och med en brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser. Ungefärliga dimensioner på tabletterna är 19 mm lång och 10 mm bred.

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 metabolisk kontroll.

- Hos vuxna kan Forminet användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Forminet 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 metforminhydroklorid som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel

Vanlig startdos är 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.

Hos patienter som får en hög metforminhydrokloriddos (2–3 g dagligen) kan två 500 mg filmdragerade tabletter ersättas med en 1000 mg filmdragerad tablett.

Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, uppdelat på 3 dagliga doser. Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: Sluta behandlingen med det andra medlet och starta metformin med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. 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 möjligheten 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 inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

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

Pediatrisk population

Monoterapi och kombination med insulin

- Forminet kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.
- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 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. Rekommenderad maximal dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g uppdelat på 2–3 gånger.

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 pre-koma
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel: dehydrering, allvarlig infektion, chock
- sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrade kronisk sjukdom) som till exempel: dekompenenserad hjärtsvikt, respirationssvikt, nyligen genomgången myokardinfarkt, chock
- leverinsufficiens, 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 kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5). Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi 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 för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet. 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 återinsättas förrän minst 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 minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Pediatrisk population

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

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

Barn mellan 10 och 12 år

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

Övriga försiktighetsåtgärder

Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter. Sedvanliga laboratorietester 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 kontrolleras. Regelbunden kontroll 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).

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 minst 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-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Läkemedel med en inneboende hyperglykemisk verkan (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 avbrytande av sådan behandling.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2. Samtidig administrering av metformin med:

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Okontrollerad hyperglykemi i den perikonceptionella fasen och under graviditet förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni, preeklampsi och perinatal dödlighet. Det är viktigt att upprätthålla blodglukosnivåer så nära det normala som möjligt genom hela 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 publicerade 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. Data rörande långtidsutfall är dock begränsade.

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

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metformin. Vid bedömning om amning ska avbrytas, bör nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar hos barnet vägas in.

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 dygnsdosen baserat på kroppsytta jämförelse.

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 antidiabetesmedel (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 metformindosen intas 2 eller 3 gånger dagligen och att dosen ökas sakta.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin.

Frekvenserna är indelade på följande sätt: Mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, mycket sällsynta $< 1/10\ 000$.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition

Vanliga

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

Mycket sällsynta

- laktatacidos (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

- smakförändring.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

- gastrointestinala symtom som till exempel 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 det att metformin tas två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta

- enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats 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 grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade 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 åtföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Metformin är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter på både basal och postprandial 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 gallsyresorptionen.

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 viktnedgång.

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

Klinisk effekt

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien 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/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1000 patientår, $p=0,017$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ($p=0,021$)
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 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.

Pediatrik population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10–16 år behandlade under 1 år uppvisades ett liknande svar vid blodsockerkontrollen 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 timme (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 absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är 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 något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40% lägre C_{max} , en 25% minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden 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 63–276 l.

Metabolism

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

Eliminering

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

Om njurfunktionen är nedsatt minskar renal clearance 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. Dos Anpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/toleransövägande (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Studie på engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till barn och ungdomar har visat liknande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

Studie på upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar reducerades 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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat
Povidon (E1201)

Filmdragering
Hypromellos 2910 (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

HDPE burk: Kan användas i upp till 90 dagar efter det första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Forminet 500 mg filmdragerade tabletter
Blister (PVC/Al) med 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 och 180 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med barnskyddande förslutning av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 100 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med skruvlock av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 500 filmdragerade tabletter.

Forminet 850 mg filmdragerade tabletter
Blister (PVC/Al) med 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 och 180 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med barnskyddande förslutning av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 100 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med skruvlock av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 500 filmdragerade tabletter.

Forminet 1000 mg filmdragerade tabletter
Blister (PVC/Al) med 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 och 1500 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med barnskyddande förslutning av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 100 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med skruvlock av polypropen, vitt ogenomskinligt lock, genomskinligt innerlock och mellanlägg (liner) innehållande 500 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekarna 500 tabletter (i HDPE-burk) och 1 500 tabletter (i blister) är endast avsedda för sjukhus och dosdispensering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 39463
850 mg: 39464
1000 mg: 39471

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.4.2023