

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Vitabalans 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 500 mg motsvarande 390 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita, kapselformade, konvexa tabletter med brytskåra, dimensioner 7,5x18 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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 Metformin Vitabalans användas som monoterapi eller kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metformin Vitabalans användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

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 metforminhydroklorid med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin

Metforminhydroklorid 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 metforminhydrokloriddosen 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	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrisk population

Monoterapi och kombination med insulin

- Metformin Vitabalans 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.

Administreringssätt

Metformin Vitabalans filmdragerade tabletter är endast avsedda för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Metformin Vitabalans är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen 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)
- njursvikt
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
 - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4).
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt

– chock

- leverinsufficiens, akut alkoholtoxikation, alkoholism

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lunssjukdom 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.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar:

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidos och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvt diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidos och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

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 bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

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).

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 skall 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 laborietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iakttas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonylureider eller meglitinider).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

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

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken 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 laktacidosis, 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 diabetes under graviditet (graviditetsdiabetes eller permanent diabetes) förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar och perinatal dödlighet.

De begränsade data som finns från användning av metforminhydroklorid hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid och under graviditet, rekommenderas det att diabetesen inte behandlas med metforminhydroklorid utan med insulin för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för missbildningar hos fostret.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölks. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metforminhydroklorid. 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 honrättor 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 kroppsytjämförelser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metforminhydroklorid 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 metforminhydroklorid används i kombination med andra antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin eller meglitinider).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med metforminhydroklorid enligt följande frekvensindelning:

- Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)
- Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktatacidos (se avsnitt 4.4)

En minskning av absorptionen av vitamin B 12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats av metforminhydroklorid under lång tid. B 12-brist bör övervägas vid fynd av megaloblastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: smakförändring

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor 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 metforminhydroklorid 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 sällsynt: enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättning av metforminhydroklorid.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynt: hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria

Pediatrisk population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år var biverkningsprofilen likande 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metforminhydroklorid är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av blodsocker i plasma. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- 1) reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- 2) genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- 3) fördröjning av intestinal glukosabsorption.

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

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

Klinisk Effekt

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

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlas med metforminhydroklorid efter misslyckande av diet som enda behandlingen visade.

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metforminhydrokloridgruppen (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: metforminhydroklorid 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: metforminhydroklorid 13,3 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: metforminhydroklorid 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

När metforminhydroklorid 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 metforminhydroklorid och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

Pediatrisk population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under 1 år uppvisades ett likande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral dos av metforminhydroklorid som tablett nås T_{max} inom 2,5 timme. 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 metforminhydrokloriddoser 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}) 4 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 maximala plasmakoncentrationer, en 25% minskning av

AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. Maximal blodkoncentration är lägre än maximal plasmakoncentration och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig Vd låg mellan 63-276 l.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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/-toleransöversvägande (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Studie på engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till barn och ungdomar har visat likande 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, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
Hypromellos,
Makrogol 4000,
Magnesiumstearat,
Polydextros,
Povidon 29-32,
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60, 100, eller 200 tabletter i plastburk (burk HDPE plast och lock LDPE plast)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46125

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-02/2017-03-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-21