

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Bluefish 500 mg filmdragerade tabletter

Metformin Bluefish 850 mg filmdragerade tabletter

Metformin Bluefish 1000 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metformin Bluefish 500 mg

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

Metformin Bluefish 850 mg

Varje filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 850 mg motsvarande 663 mg metformin.

Metformin Bluefish 1000 mg

Varje filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 1000 mg motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Metformin Bluefish 500 mg

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 11,0 x 11,0 mm med "A" inpräglad på ena sidan och "60" präglad på den andra sidan.

Metformin Bluefish 850 mg

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 12,70 x 12,70 mm med "A" inpräglad på ena sidan och "61" präglad på den andra sidan.

Metformin Bluefish 1000 mg

Vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 19,2 x 9,2 mm med "A" inpräglad på ena sidan och "62" präglad på den andra sidan och med en skåra mellan "6" och "2". Skåra är inte till för att dela tabletten.

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 Bluefish filmdragerad tablett användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metformin Bluefish filmdragerad tablett användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Monoterapi och kombination med andra perorala 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 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 metformin 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	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos

		(se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
< 30		Metformin är kontraindicerat.

Barn och ungdomar:

Monoterapi och kombination med insulin

- Metformin Bluefish filmdragerad tablett 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 listade 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,
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - Hjärt- eller 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.

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.

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.

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.

Barn och ungdomar:

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 metforminens effekt och säkerhet hos dessa barn inte visade sig vara annorlunda än hos äldre barn och ungdomar rekommenderas särskild försiktighet när metforminhydroklorid 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 orala antidiabetika (t ex sulfonureider eller meglitinider).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

Alkohol:

Akut alkoholförgiftning är förknippad med en ökad risk för laktatacidos, speciellt i samband med fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Undvik alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

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 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.

Diuretika, speciellt loopdiuretika, kan öka risken för laktatacidosis på grund av dess förmåga att minska njurfunktionen.

ACE-inhibitorer kan sänka blodsockernivån. Därför kan justering av metforminhydrokloriddosen bli nödvändig under och efter tillägg av eller avbrytande av behandling med sådana medel.

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 metformin 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 metformin 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 bröstmjolk. 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 metforminhydroklorid används i kombination med andra antidiabetesmedel (tex 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 metforminhydroklorid. Frekvenserna är indelade på följande sätt: Mycket vanlig $\geq 1/10$, vanlig $\geq 1/100$, $< 1/100$; mindre vanlig $\geq 1/1000$, $< 1/1000$, sällsynt $\geq 1/10000$, $< 1/10000$, mycket sällsynt $< 1/10000$.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynt:

Laktatacidos (se avsnitt 4.4).

En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats av metformin under lång tid. B12-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, 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 sällsynt: Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynt: 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metformindoser upp till 85 g, även om laktacidosis 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 metforminhydroklorid är hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metformin 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 membranglukostransportörer (GLUT).

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

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats

vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska medellånga eller långtidsstudier. Metformin reducerar totalt kolesterol, LDL kolesterol och triglyceridnivån.

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 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}) 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 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 V_d låg mellan 63 - 276 l.

Metabolism:

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

Elimination:

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 minskas renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

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 AUCo-t med ungefär 33% respektive 40% jämfört med vuxna diabetiker som erhöll 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen är individuellt titrerad på glykemisk kontroll har detta begränsad klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon

magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos

makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Metformin Bluefish 500 mg/ 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 och 400 filmdragerade tabletter i blisterförpackning (PVC/ PVDC/ aluminium), varje blister innehåller 10 eller 14 filmdragerade tabletter

Metformin Bluefish 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 och 120 filmdragerade tabletter i blisterförpackning (PVC/ PVDC/ aluminium), varje blister innehåller 10 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 27727

850 mg: 27728

1000 mg: 27729

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-02-13

Förnyat godkännande: 2012-12-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-07-13