



25. marts 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Lyomet, depottabletter

0. D.SP.NR.
28663

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Lyomet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

500 mg

Hver depottablet indeholder 500 mg metforminhydrochlorid svarende til 390 mg metforminbase.

750 mg

Hver depottablet indeholder 750 mg metforminhydrochlorid svarende til 585 mg metforminbase.

1000 mg

Hver depottablet indeholder 1000 mg metforminhydrochlorid svarende til 780 mg metforminbase.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depottabletter

500 mg

Hvide til næsten hvide, kapselformede, ikke-overtrukne tabletter, 16,50 mm lange, 8,20 mm brede og 6,70 mm tykke, præget med "XR500" på den ene side og blanke på den anden side.

750 mg

Hvide til næsten hvide, kapselformede, ikke-overtrukne tabletter, 19,60 mm lange, 9,30 mm brede og 7,40 mm tykke, præget med "XR 750" på den ene side og blanke på den anden side

1000 mg

Hvide til næsten hvide, kapselformede, ikke-overtrukne tabletter, 21,10 mm lange, 10,10 mm brede og 8,90 mm tykke, præget med "XR 1000" på den ene side og blanke på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af type 2 diabetes mellitus hos voksne, navnlig hos overvægtige patienter, hvor kostomlægning og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Metformin depottabletter kan bruges som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetika eller med insulin.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapi og kombination med andre orale antidiabetika

Den normale startdosis er en Lyomet 500 mg depottablet en gang daglig.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på grundlag af blodglucosemålinger. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerans. Den maksimalt anbefalede dosis er 4 tabletter Lyomet 500 mg daglig.

Dosisøgning bør ske i intervaller på 500 mg hver 10-15 dage, indtil et maksimum på 2000 mg en gang daglig med aftensmåltidet. Hvis der ikke opnås glykæmisk kontrol ved 2000 mg en gang daglig, bør det overvejes at give 1000 mg to gange daglig, med begge doser indtaget med mad, på tidspunktet for morgen- og aftensmåltidet. Hvis glykæmisk kontrol stadig ikke er opnået, kan patienten skifte til standard metformintabletter indtil en maksimal dosis på 3000 mg daglig.

Hos patienter, som allerede er under behandling med metformintabletter, bør startdosis for Lyomet depottabletter svare til den daglige dosis af metformin ikke-depottabletter. Hos patienter, som behandles med metformin med en dosis over 2000 mg daglig, anbefales det ikke at skifte til Lyomet depottabletter.

Lyomet 750 mg og 1000 mg depottabletter er beregnet som vedligeholdelsesbehandling for patienter, som allerede er under behandling med metformintabletter (depot eller ikke-depot).

Dosis for Lyomet 750 mg eller 1000 mg depottabletter bør svare til den daglige dosis af metformintabletter (depot eller ikke-depot), indtil en maksimal dosis på henholdsvis 1500 eller 2000 mg indtaget med aftensmåltidet. Efter 10 til 15 dage anbefales det at kontrollere, at dosis for Lyomet 750 mg eller 1000 mg er korrekt på grundlag af blodglucosemålinger.

Ved skift fra andre orale antidiabetika: Det andet lægemiddel bør seponeres, og dosistitrering bør indledes med Lyomet 500 mg depottabletter som angivet ovenfor, før der skiftes til Lyomet 750 mg eller Lyomet 1000 mg.

Kombination med insulin

Metformin og insulin kan bruges i kombinationsterapi for at opnå bedre blodglucosekontrol. Den normale startdosis for metformin er en 500 mg depottablet en gang daglig, mens insulindosis justeres på grundlag af blodglucosemålinger.

Hos patienter, som allerede er under behandling med metformin og insulin i kombination, bør dosis for Lyomet 750 mg eller 1000 mg depottabletter svare til den daglige dosis af metformintabletter indtil maksimalt henholdsvis 1500 mg eller 2000 mg, indtaget med aftensmåltidet, mens insulindosis justeres på grundlag af blodglucosemålinger.

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst en gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Den totale, maksimale daglige dosis til patienter med GFR60-89 mL/min skal være den samme som den i øjeblikket godkendte dosis til voksne med normal nyrefunktion.	Yderligere overvejelser
60-89	3000 mg	Reduktion af dosis kan overvejes på grundlag af svigtende nyrefunktion
45-59	2000 mg	Faktorer, der kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), bør gennemgås inden det overvejes at påbegynde metformin. Startdosis er højst det halve af den maksimale dosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin er kontraindiceret.

Ældre mennesker

På grund af potentialet for nedsat nyrefunktion hos ældrepatienter, skal metformin-dosis justeres på grundlag af nyrefunktion. Det er nødvendigt med regelmæssig vurdering af nyrefunktionen (se sektion 4.4).

Pædiatrisk population

På grund af mangel på foreliggende data bør Lyomet depottabletter ikke bruges til børn.

Administration

Lyomet bør indtages med mad og synkes hele med et glas vand. Lyomet bør indtages med aftensmåltidet, hvis de tages en gang daglig. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min)
- Akutte tilstande, der potentielt kan ændre nyrefunktionen, for eksempel:
 - Dehydrering
 - Alvorlig infektion
 - Shock
- Akut eller kronisk sygdom, der kan forårsage vævshypoksi, for eksempel:
 - Hjerte- eller åndedrætssvigt
 - Nyligt myokardieinfarkt
 - Shock
- Leversvigt, akut alkoholintoksikation, alkoholisme

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (<7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (>5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2.

Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR <30 ml/min og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion hos ældre mennesker er hyppigt forekommende og uden symptomer. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyre funktionen kan blive

beskadedet, for eksempel når der begyndes med antihypertensivterapi med en ikke-steroid-antibetændelsesmedicin (NSAID).

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Andre forholdsregler

Alle patienter bør fortsætte diæt med regelmæssig fordeling af kulhydratindtagelse i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte energibegrænset diæt.

De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør tages regelmæssigt.

Metformin alene medfører ikke hypoglykæmi, men forsigtighed tilrådes, når det anvendes i kombination med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer eller meglitinider).

Tabletskallen vil kunne iagttages i fæces. Det anbefales, at patienterne rådgives om, at dette er normalt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

Undgå indtagelse af alkohol og alkoholholdige medikamenter.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt.4.2 og 4.4.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklo-oxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Lægemidler med indbygget hyperglykæmisk virkning (f.eks. glucokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika). Hyppigere blodglucosemåling kan være nødvendigt, især ved begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt skal metformindosis justeres under behandling med det pågældende andet lægemiddel.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Fertiliteten hos han- og hunrotter var upåvirket af metformin tilført i doser op til 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede dagsdosis til mennesker baseret på sammenligning af legemsoverfladearealet.

Graviditet

Ukontrolleret diabetes under graviditeten (gestationel eller permanent) er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser og dødelighed omkring fødslen.

Begrænsede mængder data for brugen af metformin hos gravide tyder ikke på øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg tyder ikke på skadelige virkninger med hensyn til svangerskabet, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Under graviditeten, og hvis patienten planlægger at blive gravid, anbefales det, at diabetes ikke behandles med metformin, men at insulin bruges til at holde blodsukkerniveauet så tæt på normalt som muligt for at nedsætte risikoen for misdannelser hos fostret.

Amning

Metformin udskilles i human brystmælk. Der er ikke observeret bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data, anbefales amning ikke under metforminbehandling. Der bør træffes beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, idet man overvejer fordelene ved amning og den mulige risiko for bivirkninger hos barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Metformin monoterapi medfører ikke hypoglykæmi og påvirker derfor ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienterne bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykæmi, hvis metformin anvendes i kombination med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

Data indberettet efter markedsføringen og kontrollerede kliniske forsøg har vist, at de rapporterede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med metformin depottabletter, havde sammenlignelig natur og sværhedsgrad med de bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der blev behandlet med metformin ikke-depottabletter.

Ved behandlingsstart er de mest almindelige bivirkninger kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed, som forsvinder spontant i de fleste tilfælde.

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med metformin

Hypighederne defineres som følger: Meget almindelig: $\geq 1/10$; almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Laktatacidose (se pkt. 4.4).

Nedsat absorption af B12-vitamin med nedsat serumniveau under langtidsbehandling med metformin. Det anbefales at tage en sådan ætiologi i betragtning, hvis patienten har megaloblastær anæmi.

Nervesystemet

Almindelig: Smagsforstyrrelser

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Gastrointestinale forstyrrelser som f.eks. kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed. Disse bivirkninger forekommer hyppigst under indledning af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. En langsom øgning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerance.

Lever og galdeveje

Meget sjælden: Enkeltstående tilfælde af unormale resultater i leverfunktionstests eller hepatitis, som forsvinder ved seponering af metformin.

Hud og subkutane væv

Meget sjælden: Hudreaktioner som f.eks. erythem, pruritus og nældefeber.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Hypoglykæmi er ikke observeret ved metforminhydrochloriddoser op til 85 g, men laktatacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering af metformin, eller andre samtidige risici, kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på sygehus. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A 10 BA 02. Orale antidiabetika, blodglukosesænkende midler, ikke insulin.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, der sænker både basal og postprandial plasmagluose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører således ikke hypoglykæmi.

Virkningsmekanisme

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

- (1) reduktion af hepatisk glucoseproduktion ved at hæmme gluconeogenese og glycogenolyse
- (2) i musklerne ved øgning af insulinfølsomheden, hvilket forbedrer den perifere optagelse og udnyttelse af glucose
- (3) og forsinkelse af den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer den intracellulære glycogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase.

Metformin øger transportkapaciteten for alle typer membranglukosetransportører (GLUT).

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg er den væsentligste ikke-glykæmiske virkning af metformin enten stabil vægt eller moderat vægttab.

Hos mennesker har ikke-depot metformin, uafhængig af dets virkning på glykæmi, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange og langvarige kliniske undersøgelser: Ikke-depot metformin reducerer niveauet af total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider. En lignende virkning er ikke påvist for depotformen, muligvis på grund af indtagelse om aftenen, og øgning af triglyceriderne kan forekomme.

Klinisk virkning og sikkerhed

En prospektiv, randomiseret undersøgelse (UKPDS) har fastslået langtidsfordelen ved intensiv blodglukosekontrol hos overvægtige type 2 diabetespatienter, der blev behandlet med ikke-depot metformin som førstevalg efter svigt af diæt. En analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter svigt af diæt alene viste:

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser / 1000 patientår) over for diæt alene (43,3 hændelser/1000 patientår), $p=0,0023$, og over for de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 hændelser/1000 patientår), $p=0,0034$

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: Metformin 7,5 hændelser/1000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patientår, $p=0,017$
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for total dødelighed: Metformin 13,5 hændelser/1000 patientår over for diæt alene 20,6 hændelser/1000 patientår ($p=0,011$), og over for de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin 18,9 hændelser/1000 patientår ($p=0,021$)
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1000 patientår ($p=0,01$),

For metformin, der bruges som andetvalgsbehandling i kombination med et sulfonylurinstof, er der ikke påvist fordele med hensyn til klinisk resultat.

Ved type 1 diabetes er en kombination af metformin og insulin blevet anvendt hos udvalgte patienter, men kliniske fordel ved denne kombination er ikke blevet formelt fastslået.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en oral dosis af depottabletten er metforminabsorptionen væsentlig forsinket sammenlignet med ikke-depottabletten, med T_{max} ved 7 timer (T_{max} for ikke-depottabletten er 2,5 timer).

I steady-state, og i lighed med ikke-depotformen, vokser C_{max} og arealet under kurven ikke proportionalt med den indtagne dosis. Arealet under kurven efter enkeltstående oral indtagelse af 2000 mg metformin depottabletter er sammenligneligt med det, som kan observeres efter indtagelse af 1000 mg metformin ikke-depottabletter to gange daglig.

Intra-subjekt-variabiliteten af C_{max} og arealet under kurven for metformin depot er sammenligneligt med det, som kan observeres med metformin ikke-depottabletter.

Hvis depottabletten indtages på tom mave, mindskes arealet under kurven med 30 % (men C_{max} og T_{max} påvirkes ikke).

Den gennemsnitlige metforminabsorption fra depotformen påvirkes næsten ikke af måltidets sammensætning.

Ingen ophobning er påvist efter gentagen indtagelse af indtil 2000 mg metformin som depottabletter.

Efter enkeltstående oral administration af metformin 1000 mg depottabletter med fødeindtagelse blev der opnået en gennemsnitlig plasmakoncentration på 1214 ng/ml med mediantiden 5 timer (strækkende sig fra 4 til 10 timer).

Det kunne påvises, at metformin 1000 mg depottabletter var bioækvivalente med en 1000 mg dosis af metformin 500 mg depottabletter, hvad angår C_{max} og arealet under kurven, hos sundt ernærede og fastende personer.

Hvis 1000 mg depottabletten indtages med føde, øges arealet under kurven med 77 % (C_{max} øges med 26 %, og T_{max} forlænges en smule med ca. 1 time).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytterne. Blodpeak er lavere end plasmapeak og indtræder på omtrent samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Middel-Vd lå mellem 63 og 276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet nogen metabolitter hos mennesket.

Elimination

Nyreclearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket viser, at metformin elimineres ved glomerulær filtrering og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 time.

Når nyrefunktionen er nedsat, er nyreclearance nedsat proportionalt med kreatinin, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Povidon K30
Hypromellose

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakning af aluminiumfolie og PVC.

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 og 600 stk.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi,
3 Julia House, 1st Floor
1066 Nicosia
Cypern

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 51937

750 mg: 51938

1000 mg: 51939

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

4. juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. marts 2019