

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oramet-hexal 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg metformiinihydrokloridia vastaten 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre ja toisella puolella merkintä ”M1G”, toinen puoli sileä.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tyyppin 2 diabetes mellituksen hoito, erityisesti ylipainoisille potilaille, joilla ruokavalio ja liikunta eivät riitä sokeritasapainon hallintaan.

- Aikuisille metformiinia voidaan käyttää yksinään tai muihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai insuliiniin yhdistettynä.
- Yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille metformiinia voidaan käyttää yksinään tai insuliiniin yhdistettynä.

Ylipainoisten aikuistyyppin (tyyppi 2) diabetespotilaiden diabeteksestä johtuvien komplikaatioiden on osoitettu vähenevän, kun metformiinia on käytetty ensisijaisena hoitona ruokavaliohoidon epäonnistuttua (ks. 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

850 mg:n annosta ei voida toteuttaa Oramet-hexal 1000 mg tableteilla. 850 mg:n annoksen toteuttamiseen tulee käyttää muita sopivia lääkevalmisteita.

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

*Yksinään ja muihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin yhdistettynä.*

Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa, aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

10–15 vuorokauden kuluttua annosta muutetaan verensokerimittausten perusteella. Annoksen asteittainen suurentaminen saattaa parantaa lääkkeen siedettävyyttä ruuansulatuskanavassa. Suuria metformiinihydrokloridiannoksia (2–3 g vuorokaudessa) saaville potilaille kaksi Oramet-hexal 500 mg tablettia voidaan korvata yhdellä Oramet-hexal 1000 mg tabletilla.

Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 3 g vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen. Siirryttäessä toisesta oraalisesta diabeteslääkkeestä: toinen lääkitys lopetetaan ja metformiinihoito aloitetaan yllä olevalla annoksella.

## 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.

### Käyttö insuliinin kanssa:

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää yhdistelmähoitona paremman verensokeritasapainon saavuttamiseksi. Metformiinihydrokloridia annetaan tavallisena aloitusannoksena 500 mg tai 850 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa ja insuliiniannos sovitetaan verensokerimääritysten perusteella.

### Iäkkäät potilaat:

Iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta saattaa olla heikentynyt, joten metformiiniannos tulee sovittaa munuaistoiminnan perusteella. Munuaistoiminnan säännöllinen seuranta on tarpeen (katso kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat:

#### Yksinään tai insuliiniin yhdistettynä

Oramet-hexalia voidaan käyttää yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran vuorokaudessa, aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

10–15 vuorokauden kuluttua annosta muutetaan verensokerimittausten perusteella. Annoksen asteittainen suurentaminen saattaa parantaa lääkkeen siedettävyyttä ruuansulatuskanavassa. Suurin suositeltu metformiinihydrokloridiannos on 2 g/vrk jaettuna 2 tai 3 annokseen.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metformiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min)) (ks. kohta 4.4.).
- Akuutit tilat, joissa munuaistoiminta saattaa vaihdella, kuten
  - nestehukka
  - vaikea infektio
  - sokki

- Sairaus, joka voi aiheuttaa hypoksiaa, kuten (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus)
  - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
  - hengityselinten vajaatoiminta
  - tuore sydäninfarkti
  - sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### **Maitohappoasidoosi**

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

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

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti akuutisti 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 edessä kehittyä kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

##### **Munuaistoiminta**

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on taudotettava, 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**

Jodia sisältävien varjoaineiden anto suoneen 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 taudotettava 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 tyypin 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 ole saatavilla. Tämän vuoksi suositellaan, että metformiinin vaikutuksia seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja erityisesti esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

### **10-12-vuotiaat lapset**

Lapsille ja nuorille tehtyihin kliinisiin vertailututkimuksiin osallistui ainoastaan 15 iältään 10-12-vuotiasta lasta. Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus alle 12-vuotiaille lapsille ei poikennut siitä, mitä on havaittu vanhemmista lapsista, erityistä varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun lääkettä määrätään 10-12-vuotiaille lapsille.

### **Muut varotoimet**

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa ruokavaliota, jossa hiilihydraattien saanti jakaantuu tasaisesti koko päivälle. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa vähäenergisien ruokavalion noudattamista.

Tavanomaiset diabeteksen seurantaan tarkoitetut laboratoriotestit tulee tehdä säännöllisesti. Metformiini ei aiheuta hypoglykemiaa yksin käytettynä, mutta varovaisuutta on noudatettava kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalisten antibioottien (esim. sulfonyyliureoiden tai meglitinidien) kanssa.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Yhdistelmiä, joita ei suositella*

### Alkoholi

Alkoholimyrkytys suurentaa maitohappoasidoosin riskiä, varsinkin paaston, aliravitsemuksen 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 on tarvittaessa muutettava tällaisten lääkevalmisteiden käytön aikana ja niiden lopettamisen jälkeen.

### 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, rimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet jotka inhiboivat sekä OCT1 ja OCT2 (kuten kritsotiniibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi noudattaa näitä lääkkeitä ottaessa samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin plasmapitoisuuksia. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT inhibiittorit/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Diabetekseen tai raskausdiabeteksen huonoon hoitotasapainoon raskauden aikana liittyy suurentunut synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riski.

Niukat tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. myös kohta 5.3).

Kun potilas suunnittelee raskautta ja raskauden aikana diabetesta ei tule hoitaa metformiinilla vaan insuliinilla verensokeritason pitämiseksi mahdollisimman normaalina, jotta normaalista poikkeavaan verensokeritasoon liittyvä sikiön epämuodostumien riski olisi mahdollisimman pieni.

### 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 koneiden käyttökykyyn**

Oramet-hexalin käyttö yksinään ei aiheuta hypoglykemiaa, eikä sillä siten ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä, kun metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (sulfonyyliureat, insuliini, repaglinidi).

## **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.

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä metformiinin käytön aikana. Esiintymistiheydet on jaeteltu seuraavasti: hyvin yleiset  $\geq 1/10$ ; yleiset  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinaiset  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; harvinaiset  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinaiset  $< 1/10\ 000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

##### *Hyvin harvinaiset:*

- Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

- Heikentynyt B12-vitamiinin imeytyminen ja pitoisuus seerumissa pitkäaikaisessa metformiinihoidossa. Jos potilaalla esiintyy megaloblastianemiaa, tulee metformiinihoidon vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvittäessä.

#### 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 kudos:

*Hyvin harvinaiset:* Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja urtikaria.

### **Pediatriiset potilaat**

Julkaistuissa tutkimustuloksissa, valmisteen myyntiintulon jälkeisessä seurannassa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana pieni määrä vuoden ajan lääkitystä saavia 10–16-vuotiaita potilaita, raportoidut haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin aikuisista havaitut.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

## 4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ei ole havaittu enintään 85 g:n metformiiniannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on tällaisissa tilanteissa esiintynyt. Suuri yliannostus tai samanaikaiset riskitekijät saattavat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Tehokkain tapa poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä on hemodialyysi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, biguanidit.  
ATC-koodi: A10BA02

#### Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidiryhmään, kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä arterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- vähentää maksan glukoosituotantoa estämällä glukoneogeneesiä ja glykogenolyyysiä
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä
- viivästyttää glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini stimuloi solun glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntetaasiin.

Metformiini lisää kaikentyyppisten glukoosin kuljetusproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia solukalvolla.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käyttöön liittyi joko painon pysyminen ennallaan tai lievä painon lasku.

Ihmisessä metformiini vaikuttaa suotuisasti lipidiaineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksista verensokeriin. Tämä on osoitettu terapeuttisissa annoksissa käytettäessä kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini pienentää kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia.

#### Kliininen teho:

Prospektiivisessa satunnaistetussa (UKPDS) tutkimuksessa on osoitettu intensiivisestä verensokerin hallinnasta olevan pitkäaikaista hyötyä tyypin II diabeteksessa.

Tulokset tutkimuksista ylipainoisille potilaille, joita hoidettiin metformiinilla ruokavalioiden epäonnistuttua osoittivat, että:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi metformiiniyryhmässä (29,8 tapahtumaa/1000 potilasvuotta) verrattuna pelkästään ruokavaliolla hoidettavien ryhmään (43,3 tapahtumaa/1000 potilasvuotta),  $p=0,0023$  ja verrattuna yhdistettyihin sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin (40,1 tapahtumaa/1000 potilasvuotta),  $p=0,0034$ ;
- diabetekseen liittyvä absoluuttinen kuolleisuusriski pieneni merkitsevästi: metformiini 7,5 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavaliio 12,7 tapahtumaa/1000 potilasvuotta,  $p=0,017$ ;
- absoluuttinen kokonaiskuolleisuusriski pieneni merkitsevästi: metformiini 13,5 tapahtumaa/1000 potilasvuotta verrattuna pelkkään ruokavaliioon 20,6 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ( $p=0,011$ ), ja

verrattuna yhdistettyihin sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ( $p=0,021$ );

- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiini 11 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapahtumaa/1000 potilasvuotta ( $p=0,01$ ).

Kliinistä hyötyä ei ole osoitettu käytettäessä metformiinia toissijaisena hoitona yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Tyypin 1 diabeteksen hoidossa on käytetty metformiinin ja insuliinin yhdistelmähoitoa valikoiduille potilaille, mutta tämän yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole varmistettu.

#### Pediatriset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joita tehtiin pienelle määrälle 10-16 –vuotiaita lapsia ja nuoria, joita hoidettiin vuoden ajan, saatiin aikaan samanlainen vaste veren sokeritason suhteen kuin aikuisille.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen:

Metformiinihydrokloridiannoksen nielemisen jälkeen  $T_{max}$  saavutetaan 2,5 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus 500 mg tai 850 mg kalvopäällysteisillä metformiinitableteilla on noin 50–60 % terveiden koehenkilöiden elimistössä. Niellyn annoksen imeytymätön fraktio ulosteessa oli 20–30 %.

Metformiinin imeytyminen nielemisen jälkeen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista.

Tavallisilla metformiiniannoksilla ja annostussuosituksilla vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 24–48 tunnissa ja se on yleensä alle 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) eivät olleet yli 5  $\mu\text{g/ml}$  edes enimmäisannoksilla.

Ruoka vähentää ja hieman hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg:n metformiinihydrokloridiannoksen jälkeen havaittiin, 40 % pienempi plasman huippupitoisuus, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasmassa huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Jakautuminen:

Sitoutuminen plasman proteiineihin on mitätöntä. Metformiini kulkeutuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin plasmassa ja nämä huippupitoisuudet saavutetaan suunnilleen samaan aikaan. Punasolut edustavat todennäköisimmin sekundaarista jakautumistilaa. Jakautumistilavuuden (Vd) keskiarvo vaihteli välillä 63–276 l.

#### Biotransformaatio:

Metformiini erittyy virtsaan muuttumassa muodossa. Metaboliitteja ei ole tunnistettu ihmisen elimistöstä.

#### Eliminaatio:

Metformiinin munuaispuhdistuma on  $> 400 \text{ ml/min}$ , mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin kautta. Niellyn annoksen jälkeen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Munuaisten vajaatoiminnassa munuaispuhdistuma pienentyy suhteessa kreatiinipuhdistumaan. Siten eliminaation puoliintumisaika pidentyy, mikä johtaa metformiinin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

#### Tunnusluvut erityispotilasryhmissä:

#### Munuaisten vajaatoiminta



Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiini-altistusta 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).

### **Pediatriiset potilaat:**

Kerta-annostutkimus: 500 mg:n metformiinihydrokloridin kerta-annoksen jälkeen metformiinin farmakokinetiikan on havaittu olevan samanlainen lapsissa kuin terveissä aikuisissa.

Moniannostutkimus: Tulokset on saatu yhdestä tutkimuksesta. Annettaessa 500 mg säännöllisesti 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 sokeriarvojen perusteella, tällä ei ole kliinistä merkitystä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Povidoni K 90  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
makrogoli 4000  
titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

#### Läpipainopakkaus:

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/alumiini-läpipainopakkauksiin.  
Pakkauskoost: 20, 30, 60, 90, 120, 180, 200 ja 300 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Tablettipurkki:

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu HDPE-purkkiin jossa on LDPE-kansi.  
Pakkauskoot: 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

HEXAL A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17479

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.03.2003

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.03.2019