

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oramet 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Oramet 850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Oramet 500 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 390 mg metformiinia.

### Oramet 850 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 662,9 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

### Oramet 500 mg

Pyöreä, valkoinen ja molemmin puolin kupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa painatus "M 500" tabletin toisella puolella ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Tabletin mitat: 11 mm x 6 mm.

### Oramet 850 mg

Soikea, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre tabletin toisella puolella ja painatus "M 850" toisella puolella.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Tabletin mitat: 19 mm x 6,5 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Aikuisille Oramet 500 mg tai 850 mg tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä muihin oraalsiin diabeteslääkkeisiin tai insuliiniin.
- Yli 10-vuotiaille lapsille ja nuorille Oramet 500 mg tai 850 mg tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä insuliiniin.

Diabeteksestä aiheutuvien komplikaatioiden on osoitettu vähentyneen käytettäessä metformiinia ensisijaisena hoitona ylipainoisilla tyyppin II diabetesta sairastavilla aikuispotilailla, joiden ravintoterapia ei ole onnistunut (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*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 päivässä, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Annostusta säädetään verensokeriarvojen perusteella 10-15 päivän käytön jälkeen. Varovainen annoksen nostaminen voi vähentää ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Metformiinihydrokloridin suurin suositeltu päiväannos on 3 grammaa, otetaan 3 annokseen.
- Siirtyminen toisesta oraaliseen diabeteslääkkeestä metformiiniin: lopeta toinen lääkitys ja aloita metformiinilääkitys yllä olevan ohjeen mukaisesti.

#### *Käyttö insuliinin kanssa*

Metformiinia ja insuliinia voidaan käyttää samanaikaisesti paremman verensokeritasapainon saavuttamiseksi. Metformiinia annetaan tavallisen aloitusannostuksen mukaisesti 500 mg tai 850 mg 2 tai 3 kertaa päivässä ja insuliiniannos säädetään verensokeriarvojen mukaan.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta saattaa olla heikentynyt, joten metformiiniannos tulee sovittaa munuaistoiminnan perusteella. Munuaistoiminnan säännöllinen seuranta on tarpeen (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 ja insuliiniin yhdistettynä*

- Metformiinia voidaan käyttää yli 10-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.
- Tavallinen aloitusannos on 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloridia kerran päivässä, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen.
- Annostusta säädetään verensokeriarvojen perusteella 10-15 päivän käytön jälkeen. Varovainen annoksen suurentaminen voi vähentää ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Metformiinihydrokloridin suurin suositeltu päiväannos on 2 grammaa jaettuna 2-3 kerta-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) (ks. kohta 4.4).
- Akuutit tilat, joissa munuaistoiminta saattaa vaihdella, kuten:
  - nestehukka
  - vaikea infektio
  - šokki.
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), kuten:
  - dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
  - hengityselinten vajaatoiminta
  - tuore sydäninfarkti
  - šokki.
- 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 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 tyypillisiä oireita 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.

##### 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).

##### 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.

##### Jodipitoisten varjoaineiden 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.

### Leikkaus

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 varmistaa tyypin II diabeteksen diagnoosi.

Vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiini ei ole todettu vaikuttavan kasvuun tai murrosikään, mutta tietoa pitkäaikaisen hoidon vaikutuksista kasvuun ja murrosikään ei ole saatavilla. Siksi suositellaan, että metformiinin vaikutuksia seurataan huolellisesti hoidettaessa lapsia ja erityisesti esipuberteetti-ikäisiä lapsia.

### 10-12 vuotiaat lapset

Vain 15 iältään 10-12 vuotiasta lasta oli mukana lapsille ja nuorille tehdyissä kliinisissä vertailututkimuksissa. Vaikkakaan metformiinin teho ja turvallisuus eivät eronneet vanhemmista lapsista ja nuorista havaitusta, erityistä varovaisuutta suositellaan määrättäessä metformiinia 10-12 vuotiaille lapsille.

### Muut varotoimet

Kaikkien potilaiden tulee jatkaa aiempaa ruokavaliotaan, jossa hiilihydraattien saanti jakautuu tasaisesti vuorokauden mittaan. Ylipainoisten potilaiden tulee jatkaa niukkaenergiaista ruokavaliotaan.

Diabeteksen seurantaan käytettävät tavanomaiset laboratoriotestit tulee tehdä säännöllisesti.

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 siedetty, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista hoitoa on annettava B12-vitamiinin puutukseen vallitsevien hoitosuosituksen mukaisesti.

Pelkkä metformiini ei aiheuta hypoglykemiaa, mutta varovaisuus on tarpeen, kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (esim. sulfonyyliureoiden tai glinidien) kanssa.

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

*Yhdistelmät, joita ei suositella*

### Alkoholi

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

### Jodipitoiset varjoaineet

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.

*Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia*

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 luontaisesti hyperglykeeminen vaikutus (esim. glukokortikoidit [systemiset ja paikalliset] ja sympatomimeetit)*

Verensokeripitoisuuden seuranta tulee ehkä tehostaa varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Tarpeen vaatiessa metformiiniannostusta voidaan 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:a 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:a että OCT2:a (kuten kritesotiniibi ja olaparibi), 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

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 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.

Eläinkokeet eivät viittaa siihen, että metformiinilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Jos on kliinisesti tarpeen, metformiinin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana ja heti hedelmöityksen jälkeen joko insuliinin rinnalla tai sen vaihtoehtona.

##### Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä ei ole todettu haittatahtumia. Tietoa on kuitenkin vainvähän, joten imetystä ei suositella metformiinihoidon aikana. On päätettävä, lopetetaanko imetys, kun otetaan huomioon imetyksen edut lapselle ja mahdollisten haittatahtumien riski.

Hedelmällisyys Kun metformiinia annettiin uros- ja naarasrotille jopa 600 mg/kg/vrk, ei niiden fertiiteetti muuttunut, vaikka ihon pinta-alaan suhteutettu annos oli noin kolminkertainen verrattuna ihmiselle annettavaan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metformiini ei monoterapiana aiheuta hypoglykemiaa, joten käytöllä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Potilasta on kuitenkin varoitettava hypoglykemiariskistä, kun metformiinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, insuliini tai glinidit).

#### 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 voi esiintyä metformiinihoidon aikana. Haittavaikutukset on esitetty seuraavien yleisyysluokitusten mukaan:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

*Yleinen:*

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

*Hyvin harvinainen:*

- maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4).

##### *Hermosto*

*Yleinen:*

- makuaistin häiriöt.

##### *Ruoansulatuselimistö*

*Hyvin yleinen:*

- ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Näitä esiintyy tavallisimmin hoidon alussa, ja ne häviävät yleensä itsestään. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ehkäisemiseksi metformiini suositellaan otettavaksi 2 tai 3 päivittäiseen annokseen jaettuna ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen. Myös annoksen hidas asteittainen suurentaminen voi vähentää ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

##### *Maksa ja sappi*

*Hyvin harvinainen:*

- yksittäisiä raportteja poikkeavista arvoista maksan toimintakokeissa tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

##### *Iho ja ihonalainen kudokset*

*Hyvin harvinainen:*

- ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina, urtikaria.

### Pediatriset potilaat

Julkaisujen ja markkinoille tulon jälkeisen tiedon sekä pienelle lapsipopulaatiolle (10-16 vuotiaita) tehtyjen vuoden mittaisten kliinisten vertailututkimusten tuloksien perusteella haittavaikutusten esiintyminen oli luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaista kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 metformiinihydrokloridiannoksilla, vaikka maitohappoasidoosia on esiintynyt tällaisissa tilanteissa. Suuri yliannostus tai samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidi, jolla on verensokeria alentava vaikutus. Se alentaa sekä perus- että aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta plasmassa. Metformiini ei lisää insuliinin eritystä eikä näin ollen aiheuta hypoglykemiaa. Metformiini vähentää hyperinsulinemiaa ja yhdessä insuliinin kanssa käytettynä vähentää insuliinin tarvetta.

Metformiinilla voi olla kolme vaikutusmekanismia:

1. se vähentää glukoosintuotantoa maksassa estämällä glukoneogeneesiä ja glykogenolyysiä.
2. se lisää insuliiniherkkyyttä lihaksissa parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja hyväksikäyttöä.
3. se 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 stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntetaasiin. Metformiini on adenosinimonofosfaatin aktivoiman proteiinkinaasin (AMPK) aktivaattori ja lisää kaikenlaisien 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 tyyppin II diabeteksessa.

Tutkimustulokset ylipainoisilla potilailla, joita hoidettiin metformiinilla ruokavaliohoidon epäonnistuttua osoittivat, että:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiinilääkitystä saaneiden ryhmässä (29,8 tapausta / 1000 potilasvuotta) verrattuna pelkkään ruokavaliohoitoon (43,3 tapausta / 1000 potilasvuotta),  $p=0,0023$ , sekä verrattuna sulfonyyliurea-yhdistelmähoitoon ja insuliinimonoterapiaan (40,1 tapausta / 1000 potilasvuotta),  $p=0,0034$ .
- diabetekseen liittyvä absoluuttinen kuolleisuusriski pieneni merkitsevästi: metformiini 7,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapausta / 1000 potilasvuotta,  $p=0,017$ .
- absoluuttinen kokonaiskuolleisuusriski pieneni merkitsevästi: metformiini 13,5 tapausta / 1000 potilasvuotta verrattuna pelkkään ruokavalioon 20,6 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p=0,011$ ) ja verrattuna sulfonyyliurea-yhdistelmähoitoon ja insuliinimonoterapiaan 18,9 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p=0,021$ ).
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiini 11 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p=0,01$ ).

Metformiinilla ei ole osoitettu tehoa kliinisiin päätetapahtumiin, kun sitä on käytetty toissijaisena hoitomenetelmänä yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Tyyppin I diabeteksen hoidossa metformiinia ja insuliinia on käytetty yhdistelmänä valikoiduille potilaille, mutta kliinistä hyötyä ei ole virallisesti pystytty osoittamaan.

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä vertailututkimuksissa, jotka tehtiin pienelle määrälle 10 – 16 vuotiaita lapsia ja nuoria, saatiin vuoden kestäneellä hoidolla aikaan samanlainen vaste veren sokeritason suhteen kuin aikuisille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen:

Plasman suurin pitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 2,5 tunnissa ( $t_{max}$ ) metformiiniannoksen nielemisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus 500 tai 850 mg:n metformiinitabletilla on n. 50-60 % terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä. Niellyn annoksen imeytymätön osuus ulosteessa oli 20-30 %.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Oletettavasti metformiinin imeytymisen farmakokineetiikka ei ole lineaarinen.

Suosittelulla metformiiniannoksilla ja annostusohjeilla plasman vakaan tilan konsentraatiot saavutetaan 24-48 tunnin sisällä, ja ne ovat tavallisesti alle  $1\mu\text{g/ml}$ . Kliinisissä vertailututkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) eivät ylittäneet  $5\mu\text{g/ml}$  edes maksimiannoksilla.

Ruokailu vähentää sekä hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg tabletin nielemisen jälkeen todettiin, että huippupitoisuus plasmassa pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasmassa huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika piteni 35 minuuttia. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

#### Jakautuminen:

Metformiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on mitätöntä. Metformiini kulkeutuu erytrosyytteihin. Veressä huippupitoisuus on matalampi kuin plasmassa, ja se tulee molempiin suurin piirtein samaan aikaan. Punaiset verisolut mitä todennäköisimmin edustavat toissijaista jakautumistilaa. Jakautumistilavuuden keskiarvo ( $V_d$ ) vaihteli 63-276 litran välillä.



### Biotransformaatio:

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitteja ei ole tunnistettu ihmisen elimistöstä.

### Eliminaatio:

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion kautta. Annoksen nielemisen jälkeen lopullinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminnassa munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä johtaa metformiinin kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Tunnusluvut erityispopulaatioissa

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiinaltistusta 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: Metformiinihydrokloridin farmakokineettisen profiilin on havaittu olevan samanlainen lapsipotilaiden elimistössä kuin terveissä aikuisissa 500 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen.

Moniannostutkimus: Tulokset rajoittuvat yhteen tutkimukseen. 500 mg:n annoksella, jota annettiin 2 kertaa päivässä 7 päivän ajan lapsipotilaille, plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) laski noin 33 % ja systeeminen altistus ( $AUC_{0-t}$ ) laski noin 40 % verrattuna vastaaviin arvoihin, jotka mitattiin diabetesta sairastavilta aikuispotilailta, jotka saivat metformiinihydrokloridia 500 mg kaksi kertaa päivässä 14 päivän ajan. Koska annos titrataan yksilöllisesti veren sokeriarvojen perusteella, tällä löydöksellä ei ole kliinistä merkitystä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

povidoni K 90  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
makrogoli 4000  
titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä kuivausainesäiliö purkissa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Oramet 500 mg:

HDPE-purkki, jossa LDPE-kansi tai PP-kansi ja kuivausainesäiliö: 30, 60, 100, 250, 330, 400 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/alumiiniläpipainopakkaus: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250 tai 270 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Oramet 850 mg:

HDPE-purkki, jossa LDPE-kansi tai PP-kansi ja kuivausainesäiliö: 30, 60, 100, 200, 250 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/alumiiniläpipainopakkaus: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250 tai 300 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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamin S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Oramet 500 mg: 24053

Oramet 850 mg: 24054

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.12.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.06.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oramet 500 mg filmdragerad tablett  
Oramet 850 mg filmdragerad tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Oramet 500 mg

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

### Oramet 850 mg

En filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 850 mg motsvarande 662,9 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

### Oramet 500 mg

Rund, vit och på båda sidorna konvex filmdragerad tablett. Tabletten är präglad "M500" på den ena sidan och slät på den andra sidan.

Tablettens dimensioner: 11 mm x 6 mm

### Oramet 850 mg

Oval, vit och filmdragerad tablett. Tabletten har brytskåra på ena sidan och är präglad "M850" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning. Tablettens dimensioner: 19 mm x 6,5 mm

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.

- Hos vuxna kan Oramet 500 mg eller 850 mg tabletter användas som monoterapi, i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Oramet 500 mg eller 850 mg tabletter användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

En minskning 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 diabetesmedel*

- 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 anpassas, baserat på mätningar av

blodsockret. En långsam dosökning kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, som 3 enskilda doser.

- Om övergång från ett annat peroralt diabetesmedel planeras: Avbryt behandlingen med det andra läkemedlet och starta metforminbehandlingen 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 eller 3 gånger dagligen, medan insulindosen anpassas baserat på mätningar av blodsockernivån.

#### *Äldre*

På grund av risken för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen anpassas efter njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång 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 på 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.

### **Pediatrik population**

#### *Monoterapi och kombination med insulin*

- Metformin 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 anpassas baserat på mätningar av blodsockret. En långsam dosökning kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g uppdelat på 2-3 dostillfällen.

### **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 prekoma
- Svår nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
  - Dehydrering
  - Allvarlig infektion
  - Chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrad kronisk sjukdom), som till exempel:

- Dekompenserad 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.

##### 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).

##### 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.

##### 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.

##### Kirurgi

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.

##### Pediatrik population

Diagnosen för typ 2-diabetes mellitus ska bekräftas innan behandlingen med metformin påbörjas.

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

### Barn mellan 10 och 12 år

Endast 15 personer i åldern 10 till 12 år deltog i de kontrollerade kliniska studierna med barn och ungdomar. Även om metforminets 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 iakttas när det används tillsammans med insulin eller andra perorala antidiabetika (t.ex. sulfonureider eller glinider).

## **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 som har en inneboende hyperglykemisk verkan (t.ex. glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika)*

Tätare kontroll av patientens blodsockernivå kan behövas, särskilt i början av behandlingen. Vid behov ska dosen av metformin anpassas 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 bestående diabetes) är förknippat med en 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 publicerad 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.

Djurstudier tyder inte på några skadliga effekter avseende graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

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 modersmjölken. Inga biverkningar observerades hos nyfödda/spädbarn som amrades. Emellertid rekommenderas inte amning under den tid metformin används, då det endast finns begränsad information om detta. Beslut om avslutande av amningen bör fattas med beaktande dels av nyttan av amningen och dels av risken för biverkningar för barnet.

##### 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 jämförelse av kroppsytta.

#### 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 diabetesmedel (sulfonureider, insulin eller glinider).

## 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. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad:

Mycket vanliga ( $>1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ )

Mycket sällsynt ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

### *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 störningar som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid behandlingens början och upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas 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:*

- Enstaka rapporter om onormala leverfunktionsvärden eller hepatit, vilket försvunnit efter avbrytande av metformin.

### *Hud och subkutan vävnad*

#### *Mycket sällsynta:*

- Hudreaktioner som erythema, pruritus, urtikaria.

### Pediatrisk population

I publicerade data samt data efter marknadsföring och i kontrollerade kliniska studier på en begränsad grupp barn och ungdomar i åldrarna 10-16 år, vilka behandlades under 1 år, var rapporteringen av biverkningar liknande till sin natur och svårighetsgrad som de som rapporterades för 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhyrdokloriddoser upp till 85 g, även om laktatacidos har förekommit 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, som sänker både den basala och postprandiala nivån av blodsocker i plasma. 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 har 3 verkningsmekanismer:

1. reduktion av leverns produktion av glukos genom hämning av glukoneogenes och glykogenolys
2. genom ökning av insulinkänslighet, förbättring av perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
3. 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 gallsyraresorptionen. Metformin förändrar tarmfloran.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom inverkan på glykogen syntetas.

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

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 sänker totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån.

#### Klinisk effekt

Den prospektiva, randomiserade studien (UKPDS) 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 att ha sviktat på diet som enda behandling visade:

- en signifikant minskning 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 minskning 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 minskning 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 minskning 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 metformin och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna med denna kombination har inte formellt fastställts.

### Pediatrik population

I kontrollerade kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10–16 år behandlade under ett år uppvisades ett liknande svar på blodsockerkontroll som det som sågs hos vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter en peroral dos av metformin nås maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) inom cirka 2,5 timme ( $t_{max}$ ). Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett är ungefär 50–60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20–30 %.

Efter peroral tillförsel är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metforminets absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger i allmänhet under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer ( $C_{max}$ ) 5 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av absorptionen av metformin och försenar den något. 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 liter.

### Metabolism

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

### Elimination

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

Om njurfunktionen är nedsatt minskas renal clearance i förhållande till kreatininclearance och därmed blir eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

## Egenskaper hos specifika patientgrupper

### Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga 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 med engångsdos: Efter engångsdoser med metforminhydroklorid 500 mg visade barn och ungdomar liknande farmakokinetisk profil som den som observerats hos friska vuxna.

Studie med upprepade doser: Data begränsas till en studie: Efter upprepade doser med 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar minskades 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**

#### Tabletkärna:

Povidon K 90

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 4000

Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvara torkmedelsbehållaren i burken.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Oramet 500 mg:

HDPE-burk med LDPE-lock eller PP-lock och torkmedelsbehållare med 30, 60, 100, 250, 330, 400 och 500 filmdragerade tabletter.

PVC/aluminium tryckförpackning med 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250 och 270 filmdragerade tabletter.

Oramet 850 mg:

HDPE-burk med LDPE-lock eller PP-lock och torkmedelsbehållare med 30, 60, 100, 200, 250 och 500 filmdragerade tabletter.

PVC/aluminium tryckförpackning med 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250 och 300 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Oramet 500 mg: 24053

Oramet 850 mg: 24054

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.12.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 21.9.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.06.2023