

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 oraalisiin diabeteslääkkeisiin tai insuliiniin yhdistettynä.
- 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille 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 ruokavalioidon epäonnistuttua (ks. kohta 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 lääkemuotoja.

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

Yksinään ja muihin oraalisiin 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 oralisesta 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.
30–44	1 000 mg	Aloitussuosituksen puolesta enimmäisannoksesta.
< 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 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille 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 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 tyypioireita 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-pyruvaattisuhde.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2.

Metformiini on vasta-aiheinen potilaille, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydämen toiminta

Hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi potilaille, 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 epästabiili 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 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 varmistua, että kyseessä on tyyppin 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 laboratoriotulokset tulee tehdä säännöllisesti. Metformiini ei aiheuta hypoglykemiaa yksin käytettynä, mutta varovaisuutta on noudatettava kun sitä käytetään yhdessä insuliinin tai muiden oraalistien 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, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin plasmapitoisuutta
- aineet jotka inhiboivat sekä OCT1 ja OCT2 (kuten kritsotinibi 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 selvitettäessä.

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 kudokset:

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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei stimuloi insuliinineritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

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

Metformiini stimuloi solun glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntetaasiin.

Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosin kuljetusproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia solukalvolla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Ihmisessä metformiini vaikuttaa suotuisasti lipidiaineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksista verensokeriin. Tämä on osoitettu terapeuttisia annoksia 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.

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

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi metformiini-ryhmässä (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 ruokavalio 12,7 tapahtumaa/1000 potilasvuotta, $p=0,017$;
- absoluuttinen kokonaiskuolleisuusriski pieneni merkitsevästi: metformiini 13,5 tapahtumaa/1000 potilasvuotta verrattuna pelkkään ruokavalioon 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.

Tyyppin 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 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) eivät olleet yli 5 µg/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 (V_d) keskiarvo vaihteli välillä 63–276 l.

Biotransformaatio:

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

Eliminaatio:

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 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 kreatiniinipuhdistumaan. Siten eliminaation puoliintumisaika pidentyy, mikä johtaa metformiinin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

Tunnusluvut erityispopulaatioissa:

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa on niukasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista. Olemassa olevan tiedon pohjalta ei voi luotettavasti estimoida systeemistä metformiiniannostusta 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: 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 pakkauskoot

Läpipainopakkaus:

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

Tablettipurkki:

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu HDPE-purkkiin, jossa on LDPE-kansi tai PP-kansi ja kuivausaine.

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

03.06.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oramet-hexal 1000 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, oval och på båda sidorna konvex filmdragerad tablett. Tabletten har brytskåra och är präglad "M1G" på den ena sidan och slät på den andra sidan.

Tabletten får inte krossas även om den har brytskåra.

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 metformin användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan metformin 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 av 850 mg kan inte genomföras med Oramet-hexal 1000 mg tabletter. Andra lämpliga läkemedel bör användas för att dosera 850 mg.

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 gradvis dosökning kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Hos patienter som får en hög metforminhydrokloriddos (2–3 g dagligen) kan två tabletter Oramet-hexal 500 mg ersättas med en tablett Oramet-hexal 1000 mg.

Rekommenderad maximal dos av metforminhydroklorid är 3 g dagligen, som 3 enskilda doser.

Övergång från ett annat peroralt diabetesmedel: avbryt behandlingen med det andra läkemedlet och starta metforminbehandlingen med den dos som anges ovan.

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.

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 möjligheten för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen justeras baserat på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Monoterapi och kombination med insulin

Oramet-hexal 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 gradvis dosökning kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g uppdelat på 2–3 dostillfällen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metforminhydroklorid eller mot något hjälpämne listade 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:
 - dekompenenserad 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.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

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 eller används 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 och perinatal dödlighet.

Begränsade uppgifter om användningen av metformin hos gravida kvinnor antyder inte att risken för medfödda missbildningar skulle vara förhöjd. Djurstudier tyder inte på några skadliga effekter avseende graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

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

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

Oramet-hexal 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, repaglinid).

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor 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 $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta:

- Laktatacidos (se avsnitt 4.4).
- Minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats med metformin under lång tid. Övervägande av sådan etiologi rekommenderas om en patient uppvisar megaloblastisk anemi.

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 vid utsättning av metformin.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: Hudreaktioner som erythema, pruritus, urtikaria.

Pediatrik 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhydrokloriddoser upp till 85 g, även om laktatacidos har förekommit under dessa förhållanden. Hög överdosering eller samtidiga riskfaktorer 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 kan verka via 3 verkningsmekanismer:

- reduktion av leverns produktion av glukos genom hämning av glukoneogenes och glykogenolys
- genom ökning av insulinkänslighet, förbättring av perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom inverkan på glykogen syntetas.

Metformin ökar transportkapaciteten av alla idag kända typer av membranglukotransportörer (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.

Pediatrisk 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 metforminhydroklorid nås T_{max} inom cirka 2,5 timme. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg filmdragerad 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 tillförelse 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 metforminhydrokloriddosen, 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 l.

Metabolism:

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

Elimination:

Renal clearance av metformin är > 400 ml/min, vilket indicerar 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 och 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

Tablettkärna:

Povidon K 90

Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning:

Filmdragerade tabletter är förpackade i PVC/aluminium tryckförpackning.
Förpackningsstorlekar: 20, 30, 60, 90, 120, 180, 200 och 300 filmdragerade tabletter.

Burk:

Filmdragerade tabletter är förpackade i HDPE-burk med LDPE-lock eller PP-lock och torkämne.
Förpackningsstorlekar: 100 och 200 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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17479

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.03.2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.04.2021
HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17479

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.03.2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.06.2021