

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glucophage 500 mg filmdrasjerte tabletter
Glucophage 850 mg filmdrasjerte tabletter
Glucophage 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

500 mg: Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 500 mg som tilsvarer 390 mg metforminbase.

850 mg: Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 850 mg som tilsvarer 662,9 mg metforminbase.

1000 mg: Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 1000 mg som tilsvarer 780 mg metforminbase.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

500 mg: Hvit, rund, konveks filmdrasjert tablett. Tabletten er 11 mm i diameter, 5,7 mm høy og merket med GL 500 på den ene siden.

850 mg: Hvit, rund, konveks filmdrasjert tablett. Tabletten er 13,5 mm i diameter, 6,6 mm høy og merket med GL 850 på den ene siden.

1000 mg: Hvit, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på begge sider. Tablettens størrelse er 19 x 10,5 mm, 6,4 mm høy og merket med 1000 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av diabetes mellitus type II, spesielt hos pasienter med overvekt når adekvat kostregulering og fysisk aktivitet alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

- Hos voksne kan Glucophage brukes alene eller i kombinasjon med andre perorale diabetespreparater eller i kombinasjon med insulin.
- Hos barn og ungdom (fra 10 år og oppover) kan Glucophage brukes alene eller i kombinasjon med insulin.

Behandling med metformin som førstelinjebehandling etter mislykket forsøk med diett alene har vist en reduksjon av komplikasjoner av diabetes hos overvektige voksne med diabetes type II (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Monoterapi og kombinasjon med andre perorale diabetespreparater

Vanlig startdose er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 eller 3 ganger daglig i forbindelse med eller etter et måltid.

Etter 10 til 15 dager bør dosen justeres basert på resultat av blodsuktermålinger. En langsom økning av dosen kan forbedre den gastrointestinale toleransen.

Anbefalt maksimaldose er 3 g metforminhydroklorid daglig, tatt som 3 adskilte doser.

Hvis overgang fra et annet peroralt diabetespreparat planlegges, skal behandlingen med det andre legemidlet avsluttes og behandling med metformin startes som angitt over.

Kombinasjon med insulin

Metformin og insulin kan gis i kombinasjon for å oppnå en bedre kontroll av blodsukkeret.

Vanlig startdose med metformin er 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 ganger daglig, mens insulindosen tilpasses i forhold til resultat av blodsuktermålinger.

Eldre

Nyrefunksjon er potensielt nedsatt hos eldre pasienter. Derfor bør dosering med metformin tilpasses pasientens nyrefunksjon. Regelmessig kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f. eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Total maksimal daglig dose (fordeles på 2-3 daglige doser)	Ytterligere betraktninger
60-89	3000 mg	Dosereduksjon kan vurderes på bakgrunn av sviktende nyrefunksjon.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin er kontraindisert.

Monoterapi og kombinasjon med insulin

- Glucophage kan brukes av barn og ungdom (fra 10 år og oppover).
- Vanlig startdose er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid én gang daglig i forbindelse med eller etter et måltid.

Etter 10 til 15 dager bør dosen justeres basert på måling av blodsukkeret. En langsom økning av dosen kan gi bedret gastrointestinal toleranse. Anbefalt maksimal døgndose av metforminhydroklorid er 2 g fordelt på 2-3 doser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk pre-koma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min).
- Akutte tilstander som medfører risiko for nedsatt nyrefunksjon, f.eks: dehydrering, alvorlige infeksjøs tilstander, sjokk.
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom), som f.eks: akutt dekompensert hjertesvikt, lungesvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk.
- Leverinsuffisiens, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkrampe, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertefeil har større risiko for hypoksi og nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt kan metformin brukes når hjerte- og nyrefunksjonen overvåkes regelmessig.

Metformin er kontraindisert hos pasienter med akutt og ustabil hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Administrasjon av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Pediatrisk populasjon

Diabetes type II diagnosen skal bekreftes før behandling med metformin startes. Metformin har ikke vist noen innvirkning på vekst og pubertetsutvikling i kontrollerte kliniske studier som har pågått i et år. Langtidsdata er imidlertid ikke tilgjengelige. Det anbefales følgelig en grundig oppfølging med hensyn på vekst og pubertetsutvikling hos barn som behandles med metformin og spesielt hos barn før puberteten.

Barn mellom 10 og 12 år

Det var kun 15 personer i alderen 10 til 12 år som deltok i den kontrollerte studien med barn og ungdommer. Selv om effekten og sikkerheten av metformin hos disse barna ikke viste seg å være annerledes enn hos eldre barn og ungdom, anbefales forsiktighet når metformin skrives ut til barn mellom 10 og 12 år.

Øvrige forsiktighetsregler

Alle pasienter bør fortsette dietten med et jevnt karbohydratinntak om dagen. Overvektige pasienter bør fortsette med et kalorifattig kosthold.

De vanlige testene for kontroll av diabetes bør foretas regelmessig.

Metformin kan redusere serumnivået av vitamin B12. Risiko for lavt nivå av vitamin B12 øker ved økende metformindose, behandlingens varighet og/eller hos pasienter med kjente risikofaktorer som forårsaker vitamin B12 mangel. I tilfelle mistanke om vitamin B12 mangel (som anemi eller neuropati), skal serumnivåer av vitamin B12 monitoreres. Periodisk

monitorering av B12 kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B12 mangel. Behandling med metformin skal fortsette så lenge det tolereres, ikke er kontraindisert og passende korrektiv behandling for vitamin B12 mangel gis på linje med gjeldende kliniske retningslinjer.

Metformin brukt alene medfører ikke hypoglykemi, men forsiktighet anbefales hvis det brukes i kombinasjon med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonyleureapreparater eller meglitinider).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler ved bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Legemidler med vesentlig hyperglykemisk aktivitet (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika)

Hyppigere kontroll av blodsukkeret kan være nødvendig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Hvis nødvendig må metformindosen justeres ved samtidig behandling med ovennevnte legemidler. Det samme gjelder når behandlingen med disse legemidlene avsluttes.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for begge transportørene OCT1 og OCT2.

Samtidig administrasjon av metformin med

- OCT1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- OCT1-hemmere (som rifampicin) kan øke gastrointestinalabsorpsjon og effekt av metformin.
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere eliminasjonen via nyrene av metformin og kan føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av metformin.
- både OCT1- og OCT2-hemmere (som krizotinib, olaparib) kan endre effekten og eliminasjonen via nyrene av metformin.

Forsiktighet anbefales derfor, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, når disse legemidlene administreres samtidig med metformin. Plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin overveies da OCT-hemmere / indukere kan endre effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ukontrollert hyperglykemi i den perikonsepsjonelle fasen og under svangerskapet er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser, abort, svangerskapsindusert hypertensjon, preeklampsi og perinatal dødlighet. Det er viktig å opprettholde blodsukknivået så nær opp til normalt som mulig gjennom hele svangerskapet, for å redusere risikoen for hyperglykemirelaterte bivirkninger for mor og barn.

Metformin går over i placenta med nivåer som kan være like høye som mors konsentrasjoner.

En stor mengde data hos gravide kvinner (mer enn 1000 eksponerte tilfeller) fra en registerbasert kohortstudie og publiserte data (metaanalyser, kliniske studier og registre) indikerer ingen økt risiko for medfødte abnormiteter eller foster/neonatal toksisitet etter eksponering for metformin i den perikonsepsjonelle fasen og/eller under graviditet.

Det er begrenset og inkonklusive bevis på effekten av metformin på langsiktig vektutfall hos fostre eksponert *in utero*. Metformin ser ikke ut til å påvirke motorisk og sosial utvikling hos barn opp til 4 år som har blitt eksponert for metformin *in utero*, selv om data på langsiktige utfall er begrenset.

Ved klinisk behov, kan bruk av metformin vurderes under graviditet og i perikonsepsjonsfasen som et tillegg eller et alternativ til insulin.

Amming

Metformin utskilles i brystmelk. Det er ikke observert bivirkninger hos nyfødte/små barn som ammer. Kun begrensede data er imidlertid tilgjengelig. Det er derfor ikke anbefalt å amme i løpet av behandlingen. Det bør gjøres en vurdering om hvorvidt ammingen skal avbrytes, tatt i betraktning fordelene med amming og den potensielle risikoen for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter var upåvirket av metformin administrert i doser så høye som 600 mg/kg/døgn. Dette er omtrent tre ganger den maksimale anbefalte dose for mennesker basert på sammenligninger av kroppsoverflaten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metformin som monoterapi fører ikke til hypoglykemi, og antas derfor ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter må derimot være klar over risikoen for hypoglykemi hvis metformin brukes i kombinasjon med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurea, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

Det er under behandlingsstart de vanligste bivirkningene som kvalme, oppkast, diare, magesmerter og tap av appetitt forekommer. Disse bivirkningene går spontant over av seg selv

i de fleste tilfellene. For å forhindre dette, er det anbefalt å ta metformin i 2 til 3 daglige doser for så å sakte øke dosen.

Alvorlige komplikasjoner som laktacidose kan forekomme svært sjelden (se pkt 4.4).

Følgende bivirkninger kan oppstå under behandling med metformin. Frekvensene er inndelt på følgende måte: Svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$, $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vitamin B12 nedsatt/mangel (se pkt. 4.4)

Svært sjeldne: Laktacidose (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Smaksforstyrrelser

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Gastrointestinale symptomer som kvalme, brekninger, diaré, buksmerter og nedsatt appetitt. Disse bivirkningene forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og opphører som regel spontant. For å forebygge fordøyelsesproblemene anbefales det å ta metformin 2 til 3 ganger daglig i forbindelse med eller etter et måltid. Gradvis økning av doseringen kan også bedre den gastrointestinale toleransen.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: Isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som går tilbake ved seponering av metformin.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Hudreaksjoner slik som erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrisk populasjon

I publiserte data, og data fra markedsinformasjon og data fra kontrollerte kliniske studier hos barn og ungdommer fra 10-16 år som ble behandlet i et år, var bivirkningsprofilen tilsvarende den som ble observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Selv med metforminhydrokloriddoser opp til 85 g, er det ikke blitt observert hypoglykemi, men derimot er det oppstått laktacidose under disse betingelsene. Stor overdosering eller ledsagende risikoer ved metformin kan føre til laktacidose. Laktacidose er en akutt medisinsk

situasjon, og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for fjerning av laktat og metformin er hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, biguanidderivater
ATC-kode: A10B A02

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt, på både basal og postprandial hyperglykemi. Metformin stimulerer ikke insulinsekresjonen, og forårsaker dermed ikke hypoglykemi.

Metformin reduserer basal hyperinsulinemi, og i kombinasjon med insulin reduseres insulinbehovet.

Metformin utøver sin antihyperglykemiske effekt via flere mekanismer:

Metformin reduserer leverens glukoseproduksjon.

Metformin forenkler perifert glukoseopptak og -utnyttelse, blant annet ved å øke insulinvirkningen.

Metformin endrer glukoseomsetningen i tarmen: Opptak fra sirkulasjon er økt og absorpsjonen fra mat er redusert. Ytterligere mekanismer som tilskrives tarmen inkluderer en økning i frigjøring av glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og en reduksjon av gallesyreresorpsjon. Metformin endrer tarmmikrobiomet.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos hyperlipidemiske individer.

I kliniske studier var bruk av metformin forbundet med enten stabil kroppsvekt eller moderat vekttap.

Metformin er en adenosinmonofosfat-protein-kinase (AMPK) aktivator og øker transportkapasiteten til alle typer membranglukosetransportører (GLUTs).

Klinisk effekt

Den prospektive randomiserte UKPDS-studien har påvist positiv effekt av langvarig intensiv blodsukkerkontroll hos voksne pasienter med diabetes type II.

Analysen av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter mislykket forsøk med diett alene, viser:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og sammenlignet med gruppene behandlet med sulfonylurea kombinert med insulin (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$.
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$.
- en betydelig reduksjon i den absolutte risikoen for dødsfall generelt: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår versus diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,011$), og sammenlignet med gruppene behandlet med sulfonylurea kombinert med insulin 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$).

- en signifikant reduksjon i den absolutte risikoen for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,01$).

For metformin brukt som annenhåndspreparatet, i kombinasjon med sulfonylurea, er det ikke påvist bedring med hensyn til et endelig klinisk resultat.

Hos en gruppe utvalgte pasienter med diabetes type I, ble det brukt en kombinasjon av metformin og insulin, men noen klinisk nytte av denne kombinasjonen er ikke formelt blitt påvist.

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier hos barn og ungdommer fra 10 til 16 år som ble behandlet i et år, påviste en tilsvarende kontroll av blodsukkeret som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroralt inntak når maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) omtrent innen 2,5 timer (t_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske frivillige. Ikke absorbert fraksjon gjenfunnet i fæces er 20-30 % etter peroralt inntak.

Etter peroralt inntak viser absorpsjonen metningskinetikk og er ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken er ikke-lineær.

Ved anbefalte doser og doseringsintervall når plasmakonsentrasjonen steady-state etter 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 µg/ml. I kontrollerte kliniske forsøk oversteg ikke maksimal metforminplasmakonsentrasjon (C_{max}) 5 µg/ml, selv ved høyeste dose.

Inntak av mat fører til noe redusert og forsinket absorpsjon av metformin. Etter oralt inntak av en 850 mg tablett ble det observert en 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, en 25 % reduksjon i AUC og en forlengelse på 35 minutter av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen av disse resultatene er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin trenger inn i erytrocytter. C_{max} i blodet er lavere enn C_{max} i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodlegemene utgjør sannsynligvis et sekundært fordelingsvolum. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er mellom 63-276 l.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urin. Det er ikke påvist metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance av metformin er > 400 ml/minutt, hvilket indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrering og tubular sekresjon. Etter peroralt inntak er tilsynelatende terminal halveringstid ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon reduseres renal clearance proporsjonalt med kreatin clearance og halveringstiden for eliminering økes, noe som fører til økte metforminnivåer i plasma.

Egenskaper hos spesielle grupper av pasienter

Nedsatt nyrefunksjon

Tilgjengelige data hos kasus med moderat nyresvikt er få og ingen pålitelig estimering på systemisk eksponering av metformin i denne subgruppen sammenlignet med kasus med normal nyrefunksjon kunne gjøres. Derfor bør det tas hensyn til effekt/toleranse ved tilpasning av dose (se pkt 4.2).

Pediatrisk populasjon

Enkeltdosestudie: Metformin 500 mg til barn og ungdom har vist samme farmakokinetikk som hos friske voksne.

Flerdosestudier: Det finnes data kun fra én studie. Etter gjentatte doser av 500 mg metformin morgen og kveld i løpet av 7 dager hos barn og ungdom ble C_{max} og AUC_{0-t} redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere som tok gjentatte doser 500 mg morgen og kveld i 14 dager. Ettersom dosen er titrert individuelt basert på glykemisk kontroll har dette begrenset klinisk betydning .

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Glucophage 500 mg og 850 mg:

Kjerne

Povidon K 30

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Glucophage 1000 mg:

Kjerne

Povidon K 30

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol 400

Makrogol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Glucophage 500 mg og 850 mg: 5 år

Glucophage 1000 mg: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 mg: 100x1, 9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 eller 1000 tabletter i blisterpakning (PVC-aluminium) eller 21, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 300, 400, 500, 600 eller 1000 tabletter i plastbokser (høy densitet polyetylen) med barnesikkert lokk (polypropylen).

850 mg: 100x1, 8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 eller 1000 tabletter i blisterpakning (PVC-aluminium) eller 30, 60, 200, 300 eller 600 i plastbokser (høy densitet polyetylen) med barnesikkert lokk (polypropylen).

1000 mg: 1 (x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 eller 600 tabletter i blisterpakning (PVC-aluminium). 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 eller 600 tabletter i plastbokser (høy densitet polyetylen) med barnesikkert lokk (polypropylen).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Santé s.a.s.
37 rue Saint-Romain
F-69379 Lyon Cedex 08
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 00-5204

850 mg: 97-375

1000 mg: 01-1628

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

500 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.08.1967

Dato for siste fornyelse: 01.10.2007

850 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.06.1997

Dato for siste fornyelse: 01.10.2007

1000 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.08.2001

Dato for siste fornyelse: 01.10.2007

10. OPPDATERINGSDATO

29.11.2022