

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metformin Sandoz 500 mg tabletter, filmdrasjerte
Metformin Sandoz 850 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 390 mg metforminbase.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 662,9 mg metforminbase.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Metformin Sandoz 500 mg tabletter, filmdrasjerte
Runde, hvite, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket "M 500" på en side og glatte på den motsatte siden.
Tablettens størrelse: 11 mm x 6 mm.

Metformin Sandoz 850 mg tabletter, filmdrasjerte
Ovale, hvite, filmdrasjerte tabletter, med delestrek på den ene siden og merket "M 850" på den andre siden.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.
Tablettens størrelse: 19 mm x 6,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne, spesielt hos overvektige pasienter, når kostregulering og fysisk aktivitet alene ikke gir tilfredsstillende glykemisk kontroll.

- Hos voksne kan Metformin Sandoz 500 mg/850 mg brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre orale antidiabetika eller med insulin.
- Hos barn og ungdom eldre enn 10 år kan Metformin Sandoz 500 mg/850 mg brukes som monoterapi eller i kombinasjon med insulin.

Hos overvektige pasienter med type 2 diabetes som har mislykket med diettbehandling alene, er det vist en reduksjon av diabeteskomplikasjoner der hvor metformin er brukt som førstehåndspreparat. (Se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Monoterapi og i kombinasjon med andre perorale antidiabetika

- Den vanlige startdosen er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 - 3 ganger daglig, enten sammen med eller like etter et måltid. Dosen justeres deretter etter 10-15 dager i henhold til blodsuktermålingene. En langsom økning av dosen kan bedre den gastrointestinale toleransen. Maksimal anbefalt dose for metformin er 3 g daglig, tatt som 3 doser.
- Ved bytte fra et annet oralt antidiabetikum: Seponer behandlingen av tidligere brukte antidiabetikum og start metformin med de ovenfor nevnte doser.

Kombinasjon med insulin

Metformin og insulin kan brukes i kombinasjonsbehandling for å oppnå en bedre kontroll av blodsukkeret. Metforminhydroklorid gis i vanlig startdose med 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 ganger daglig mens insulindosen justeres etter måling av blodsukkeret.

Eldre:

Grunnet mulighet for nedsatt nyrefunksjon hos eldre, bør metformindosen justeres i henhold til nyrefunksjonen. Regelmessige undersøkelser av nyrefunksjonen er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling med metforminholdige preparater igangsettes 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 (skal 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.

Pediatrisk populasjon:

Monoterapi og kombinasjoner med insulin

Metformin Sandoz 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.
- Dosen justeres deretter etter 10-15 dager i henhold til blodsuktermålingene. En langsom økning av dosen kan gi bedret gastrointestinal toleranse. Anbefalt maksimal døgndose av metforminhydroklorid er 2 g fordelt på 2 eller 3 doser daglig.

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).
- Diabetes prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR <30 ml/min).

- Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks.:
 - dehydrering
 - alvorlig infeksjon
 - sjokk
- Sykdommer som kan gi hypoksi (spesielt akutte sykdommer eller forverring av kroniske sykdommer) i vev slik som:
 - dekompensert hjertesvikt
 - lungesvikt
 - nylig hjerteinfarkt
 - sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, 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 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, muskelkramper, 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.

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).

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.

Administrering 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 og funnet å være stabil.

Pediatrisk populasjon

Før behandlingen startes skal diagnosen diabetes mellitus type 2 være stilt.

Metformin har ikke vist noen innvirkning på vekst og pubertetsutvikling i kontrollerte kliniske studier som har pågått over 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. Dette gjelder spesielt hos barn før puberteten.

Barn mellom 10 og 12 år

I kontrollerte kliniske studier med barn og unge ble kun 15 forsøkspersoner i alderen 10 til 12 år inkludert. Selv om effekt og sikkerhet av metformin ikke avviker fra effekt og sikkerhet hos eldre barn og ungdom, anbefales det likevel å være spesielt oppmerksom når man forskriver til barn i alderen mellom 10 og 12 år.

Andre forsiktighetsregler

Alle pasienter bør fortsette med den nåværende dietten med et jevnt karbohydratinntak i løpet av dagen. Overvektige pasienter skal fortsette med sin energibegrensede diett.

De vanlige laboratorietester for monitorering 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 som monoterapi forårsaker ikke hypoglykemi, men forsiktighet må vises ved samtidig behandling med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurea-forbindelser 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, under/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 for 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 intrinsisk hyperglykemisk virkning*, (f.eks. glukokortikoider (systemisk eller lokal bruk) og sympatomimetika). Hyppigere undersøkelser av blodsukkernivået kan være nødvendig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Om nødvendig bør 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-indusere (som rifampicin) kan øke gastrointestinalabsorpsjon og effekt av metformin
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere eliminasjonen av metformin via nyrene 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/-indusere kan endre effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ukontrollert diabetes under svangerskap (svangerskapsdiabetes eller permanent diabetes) er relatert til økt risiko for medfødte misdannelser, abort, svangerskapsindusert hypertensjon, preeklampsi og perinatal mortalitet. Det er viktig å opprettholde blodsukkernivået 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.

Studier på dyr har ikke vist skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo- eller fosterutvikling. Fødsel eller postnatal utvikling synes heller ikke å være påvirket (se pkt. 5.3).

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 morsmelk hos mennesker. Det ble ikke observert noen uheldige hendelser hos diende nyfødte/spedbarn. Siden kun begrensede data er tilgjengelige, anbefales det ikke å amme under metforminbehandling. Tatt i betraktning fordelene av amming og den potensielle risikoen for uheldige hendelser hos barnet, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre.

Fertilitet

Fertiliteten til hann- og hunnrotter var upåvirket når det ble administrert doser så høye som 600 mg/kg/dag. Basert på sammenligning av kroppsoverflate er dette ca. tre ganger den maksimale anbefalte daglige dosen hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metformin som monoterapi gir ikke hypoglykemi og har derfor ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten bør advares for risikoen for hypoglykemi som forekommer når 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 slike bivirkninger, er det anbefalt å ta metformin i 2 til 3 daglige doser for så å sakte øke dosene.

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med metformin.
Frekvensen av bivirkningene er definert på følgende måte:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$, ikke kjent, (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige:

- Vitamin B12 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:

- 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, data som er fremkommet etter markedsføring 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

Hypoglykemi er ikke blitt observert med metforminhydroklorid-doser på opptil 85 g selv om melkesyreacidose har opptrådt under disse forholdene. Høy overdosering eller andre risikofaktorer med metformin kan føre til melkesyreacidose. Melkesyreacidose er en medisinsk akutttilstand og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er ved 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 som reduserer både den basale og postprandiale nivå av glukose i plasma. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og forårsaker derfor ikke hypoglykemi. Metformin reduserer basal hyperinsulinemi, og i kombinasjon med insulin reduseres insulinbehovet. Metformin utøver sin antihyperglykemiske effekt via flere mekanismer.

Metformin virker via tre mulige virkningsmekanismer:

- (1) Reduksjon av glukoseproduksjon i leveren ved hemning av glukoneogenesen og glykogenolysen.
- (2) Gjennom å øke følsomheten for insulin, bedre perifert glukoseopptak og utnyttelse av glukose i muskulaturen.
- (3) 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 stimulerer intracellulær glykogensyntese gjennom innvirkning på glykogensyntase. Metformin er en adenosinmonofosfat-protein-kinase (AMPK) aktivator og øker transportkapasiteten for alle hittil kjente typer membranglukosetransportører (GLUT).

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier ble bruk av metformin assosiert med stabil kroppsvekt eller beskjedent vekttap.

Positiv effekt på lipidmetabolismen er observert hos mennesker uavhengig av preparatets virkning på blodsukkernivået. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier. Metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

Klinisk effekt:

Den prospektive randomiserte studien (UKPDS) har fastslått positiv effekt av intensiv blodsukkerkontroll ved type II diabetikere over lang tid.

Analyse av resultatene hos overvektige pasienter som behandles med metformin etter å ha mislykkes på diett som eneste behandling, viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for noen form av diabetes-relatert komplikasjon i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) sammenlignet med kun diett (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus de kombinerte gruppene som fikk sulfonylurea og insulin som monoterapi (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert dødelighet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total dødelighet; metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår sammenlignet med kun diett 20,6 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,011$), og mot kombinert gruppene som fikk sulfonylurea og insulin 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for hjerteinfarkt; metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 18 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,01$).

Det er ikke påvist kliniske fordeler ved bruk av metformin som sekundærbehandling, i kombinasjon med sulfonylurea.

Ved type I diabetes har kombinasjonen med metformin og insulin blitt brukt hos noen utvalgte pasienter, men den kliniske fordelene av denne kombinasjon er ikke blitt vist.

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte kliniske studier hos barn og ungdommer fra 10 til 16 år, som ble behandlet i ett år, viste en tilsvarende kontroll av blodsukker som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter oral dosering av metformin oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) innen omtrent 2,5 timer (t_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett er ca. 50–60 % hos friske forsøkspersoner. Etter oral dosering var den ikke-absorberte fraksjonen som finnes igjen i faeces 20–30 %.

Etter oral administrasjon er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken for metformin-absorpsjon er ikke-lineær.

Ved anbefalt dosering og doseringsintervall oppnås steady state-plasmakonsentrasjonen innen 24 til 48 timer og ligger generelt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg maksimal metformin-plasmanivå (C_{max}) ikke 5 µg/ml, selv ikke ved maksimale doser.

Mat reduserer graden og forsinker absorpsjonen av metformin. Etter oralt inntak av en 850 mg tablett, ble det observert en 40 % lavere C_{max} , en 25 % reduksjon av AUC og 35 minutter forlengelse av tiden for T_{max} . Den kliniske effekten av disse resultatene er ukjent.

Distribusjon:

Plasma-proteinbindingsgraden er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter. C_{max} i blodet er lavere enn C_{max} i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis et sekundært fordelingsvolum. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er mellom 63-276 l.

Biotransformasjon:

Metformin utskilles uforandret i urinen. Ingen metabolitter er blitt funnet hos mennesker.

Eliminasjon:

Nyreclearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer at metformin utskilles ved glomerulus filtrasjon og tubulær utskillelse. Etter en oral dose, er slutt-elimineringstiden ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert i forhold til kreatininclearance og således er elimineringstiden forlenget, hvilket fører til økte metformin-nivåer i plasma.

Egenskaper hos spesielle grupper av pasienter

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes få tilgjengelige data hos pasienter med moderat nyresvikt, og det kunne ikke foretas en pålitelig estimering av systemisk eksponering for metformin i denne subgruppen, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Derfor bør det tas hensyn til effekt/toleranse ved tilpasning av dose (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Studier av enkeltdose: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid, har pediatriske pasienter vist tilsvarende farmakokinetisk profil som hos friske voksne.

Studier av gjentatt dosering: Det finnes data fra bare én studie. Etter dosering av 500 mg to ganger daglig i 7 dager til pediatriske pasienter, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetespasienter som fikk 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Siden dosen blir individuelt titrert på bakgrunn av glykemisk kontroll, har dette begrenset klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier på sikkerhet, farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Povidon K90

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol 4000

Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metformin 500 mg:

HDPE-flasker med LDPE-kork eller PP-kork og tørkemiddel med 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 filmdrasjerte tabletter.

PVC/aluminium-blister med 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 filmdrasjerte tabletter.

Metformin 850 mg:

HDPE-flasker med LDPE-kork eller PP-kork og tørkemiddel med 30, 60, 100, 200, 250, 500
filmdrasjerte tabletter.

PVC/ aluminium-blister med 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 filmdrasjerte
tabletter.

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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 07-5207

850 mg: 07-5208

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. oktober 2009

Date for siste fornyelse: 15. desember 2012

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023