

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metformin Sandoz 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 1000 mg som tilsvarer 780 mg metformin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, oval, filmdrasjert tablett med en delestrek, merket med "M 1G" på den ene siden og glatt på den andre siden. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser. Tablettens størrelse: ca. 19 mm x 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av type 2 diabetes mellitus, spesielt hos overvektige pasienter, når kostholdsprogram og trening alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

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

En reduksjon av diabetiske komplikasjoner er vist hos voksne overvektige pasienter med type 2 diabetes behandlet med metformin som førstelinjehandling etter at kostholdsprogram ikke har fungert (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

En dose på 850 mg eller 500 mg er ikke mulig med Metformin Sandoz 1000 mg. En annen formulering bør brukes dersom dosen er 850 mg eller 500 mg.

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

Monoterapi og kombinasjon med andre orale antidiabetika

Vanlig startdose er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 eller 3 ganger daglig gitt samtidig med eller etter måltider.

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

Hos pasienter som får en høy dose metforminhydroklorid (2-3 g daglig), er det mulig å erstatte en enkeltdose på to 500 mg tabletter med én 1000 mg tablett.

Maksimal anbefalt dose metforminhydroklorid er 3 g daglig, fordelt på 3 doser.

Ved overføring fra et annet oralt antidiabetika, seponeres det andre legemidlet og behandling med metforminhydroklorid igangsettes med doser som indisert ovenfor.

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør bestemmes før oppstart av behandling med legemidler som inneholder metformin og deretter minst én gang i året. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere forverring av nyrefunksjonen og hos eldre, bør nyrefunksjonen kontrolleres hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Total maksimal daglig dose (fordeles på 2-3 daglige doser)	Tilleggsvurderinger
60-89	3000 mg	Dosereduksjon kan vurderes i forbindelse med avtagende nyrefunksjon.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4) bør kontrolleres før oppstart med metformin. Startdosen skal ikke være høyere enn halvparten av maksimal dose.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin er kontraindisert.

Kombinasjon med insulin

Metforminhydroklorid og insulin kan brukes som kombinasjonsbehandling for å oppnå bedre blodglukosekontroll. Metforminhydroklorid gis med vanlig startdose på 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 ganger daglig, mens insulindosen justeres basert på målinger av blodglukosen.

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).

Pediatrik populasjon

Monoterapi og kombinasjon med insulin

Metformin Sandoz 1000 mg kan brukes av barn og ungdom (fra 10 år og oppover). Vanlig startdose er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid én gang daglig gitt samtidig med eller etter måltider.

Etter 10 til 15 dager bør dosen justeres basert på måling av blodglukosen. En langsom økning av dosen kan forbedre gastrointestinal toleranse. Maksimal anbefalt dose metforminhydroklorid er 2 g daglig, fordelt på 2 eller 3 doser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver form for akutt metabolsk acidose (slik som laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk pre-koma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4)
- Akutte tilstander som medfører risiko for nedsatt nyrefunksjon, slik som
 - dehydrering

- alvorlige infeksjose tilstander
 - sjokk.
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom), slik som
 - akutt 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 ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Akkumulering av metformin oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og øker risikoen for laktacidose.

Ved dehydrering (alvorlig diaré eller oppkast, feber eller nedsatt væskeinntak), bør metformin avbrytes midlertidig og pasienten bør kontakte helsepersonell.

Legemidler som kan gi akutt nedsatt nyrefunksjon (slik som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs) bør igangsettes med forsiktighet hos pasienter som behandles med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er overdrevent inntak av alkohol, nedsatt leverfunksjon, dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og tilstander forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner bør informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose kjennetegnes ved acidotisk dyspné, magesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer, bør pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke lege. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($<7,35$), økte laktatnivåer i plasma (>5 mmol/liter) og en økt anionforskjell og laktat/pyruvat-forhold.

Administrasjon av jodholding kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati og gi akkumulering av metformin og øke risikoen for laktacidose. Metformin må seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke restartes før minst 48 timer etter undersøkelsen, og da kun etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og er stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bestemmes før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR <30 ml/minutt og bør avbrytes midlertidig ved 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).

Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres ved tidspunktet for kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandling kan startes opp igjen tidligst 48 timer etter inngrepet eller etter inntak av oral næring og kun dersom nyrefunksjon er vurdert på nytt og er stabil.

Pediatrisk populasjon

Diagnosen type 2 diabetes mellitus bør bekreftes før behandling med metformin igangsettes.

Det er ikke observert effekter av metformin på vekst og pubertet ved kontrollerte kliniske studier av ett års varighet, men langtidsdata vedrørende disse spesifikke punktene er ikke tilgjengelig. Det anbefales derfor nøye oppfølging av effekten av metformin på disse parametrene, spesielt hos barn behandlet med metformin før puberteten.

Barn 10-12 år

Kun 15 personer i alderen 10-12 år ble inkludert i kontrollerte kliniske studier med barn og ungdom. Selv om effekt og sikkerhet av metformin hos disse barna ikke var forskjellig fra effekt og sikkerhet hos eldre barn og ungdom, anbefales spesiell forsiktighet ved forskrivning til barn i alderen 10-12 år.

Andre forsiktighetsregler

Alle pasienter bør opprettholde et kosthold med regelmessig inntak av karbohydrater i løpet av dagen. Overvektige pasienter bør fortsette med begrenset kaloriinntak.

Vanlige laboratorietester for kontroll av diabetes bør utføres 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 serumnivået 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 alene forårsaker ikke hypoglykemi, men forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av insulin eller andre orale legemidler mot diabetes (f.eks. sulfonylurea 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 laktatacidose, spesielt i tilfeller med faste, underernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Jodholdige kontrastmidler

Metformin må seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke restartes før minst 48 timer etter undersøkelsen, og da kun etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og er stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler før bruk

Enkelte legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og kan øke risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase (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 kationstransportører (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 gastrointestinal absorpsjon og effekt av metformin
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere eliminasjonen via nyrene av metformin og kan dermed 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 diabetes under svangerskapet (svangerskapsdiabetes eller permanent) er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser, abort, svangerskapsindusert hypertensjon, preeklampi og perinatal dødlighet. 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.

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (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 er ikke sett bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Amming anbefales imidlertid ikke under metforminbehandling da kun begrensede data er tilgjengelige. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre.

Fertilitet

Administrering av metformindoser på opptil 600 mg/kg/dag, noe som er ca. 3 ganger maksimal anbefalt daglig dose hos mennesker basert på sammenligning av kroppsoverflater, påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotte.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metformin som monoterapi medfører ikke hypoglykemi, og evnen til å kjøre og bruke maskiner påvirkes derfor ikke.

Pasienter bør imidlertid informeres om risiko for hypoglykemi når metformin brukes sammen med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurea, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

Ved behandlingsstart er de vanligste bivirkningene kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og nedsatt appetitt. I de fleste tilfeller går disse over av seg selv. For å forebygge disse bivirkningene, anbefales det at metformin tas fordelt på 2 eller 3 daglige doser og at dosen økes langsomt.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved behandling med metformin.

Frekvensene er definert 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 mangel (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: Laktacidose (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Smaksforstyrrelser.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, buksmerter og nedsatt appetitt. Disse bivirkningene forekommer hyppigst ved behandlingsstart og går over av seg selv i de fleste tilfeller. For å forebygge gastrointestinale sykdommer anbefales det at metformin tas fordelt på 2 eller 3 daglige doser samtidig med eller etter måltider. En langsom økning av dosen kan forbedre gastrointestinal toleranse.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Hudreaksjoner som erytem, pruritus og urtikaria.

Pediatrik populasjon

Rapporterte bivirkninger i publiserte data, data etter markedsføring og fra kontrollerte kliniske studier utført hos en begrenset pediatrik populasjon i alderen 10-16 år behandlet i 1 år, var rapporterte bivirkninger som hos voksne både med hensyn til type og alvorlighetsgrad.

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 sett ved metformindoser opp til 85 g, selv om laktatacidose har forekommet under slike forhold. Store overdoser av metformin eller påfølgende risikoer kan medføre laktatacidose. Laktatacidose 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 antihyperglykemiske effekter, som reduserer både basalt og postprandialt nivå av glukose i plasma. Metformin stimulerer ikke insulinsekresjon og medfører derfor ikke hypoglykemi. Metformin reduserer basal hyperinsulinemi, og i kombinasjon med insulin reduseres insulinbehovet. Metformin utøver sin antihyperglykemiske effekt via flere mekanismer.

Metforminhydroklorid har tre mulige virkningsmekanismer:

- (1) reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen,
- (2) ved å øke sensitiviteten for insulin og bedre perifert opptak og utnyttelse av glukose i muskel,
- (3) og 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 gallesyresorpsjon. Metformin endrer tarmmikrobiomet.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntetase.

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

Farmakodynamiske effekter

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

Metformin har gunstig effekt på lipidmetabolismen hos mennesker, uavhengig av legemidlets effekt på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lengre varighet. Metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den prospektive randomiserte studien (UKPDS) har fastslått fordelene ved en lengre periode av intensiv blodglukosekontroll hos voksne pasienter med type 2 diabetes.

Analyse av resultatene hos overvektige pasienter behandlet med metformin etter tilstrekkelig effekt av kostholdsprogram alene viste:

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for enhver diabetesrelatert komplikasjon i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kostholdsprogram alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus kombinerte grupper med sulfonyleurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0034$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for diabetesrelatert dødelighet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kostholdsprogram alene 12,5 hendelser/1000 pasientår, $p=0,017$

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total dødelighet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus kostholdsprogram alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ($p=0,011$), og versus kombinerte grupper med sulfonfylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ($p=0,021$)
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformingruppen 11 hendelser/1000 pasientår, kostholdsprogram alene 18 hendelser/1000 pasientår ($p=0,01$).

Det er ikke vist kliniske fordeler ved bruk av metformin som andrelinjebehandling i kombinasjon med et sulfonfylurea.

Samtidig bruk av metformin og insulin er brukt ved type I diabetes hos utvalgte pasienter, men den kliniske fordelene av denne kombinasjonen er ikke formelt blitt påvist.

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte kliniske studier hos en begrenset pediatrisk populasjon i alderen 10-16 år behandlet i 1 år, viste tilsvarende respons ved glykemisk kontroll som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en oral dose med en metformintablett oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter ca. 2,5 timer (T_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en oral dose er den ikke-absorberte fraksjonen som gjenfinnes i fæces 20-30 %.

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

Ved anbefalte metformindoser og doseringsintervall, oppnås steady state plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og den er vanligvis <1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg maksimale plasmanivåer av metformin (C_{max}) ikke 5 mikrogram/ml, selv ikke ved maksimale doser.

Mat reduserer absorpsjonsgraden og gir svakt forsinket absorpsjon av metformin. Etter oral administrering av en 850 mg tablett, sees 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC (arealet under kurven) og 35 minutters forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen til disse funnene er ikke kjent.

Distribusjon

Ubetydelig grad av plasmaproteinbinding. Metformin fordeles i erytrocytter. Maksimal blodkonsentrasjon er lavere enn maksimal plasmakonsentrasjon og nås omtrent samtidig. De røde blodlegemene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonskammer. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Ingen metabolitter er påvist hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance av metformin er >400 ml/minutt og indikerer at metformin elimineres via glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden ca. 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er renal clearance redusert i forhold til kreatininclearance, og eliminasjonshalveringstiden er forlenget, hvilket medfører økt nivå av metformin 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: Etter enkeltdoser med 500 mg metforminhydroklorid, har pediatriske pasienter vist en farmakokinetisk profil som tilsvarer profilen observert hos friske voksne.

Flerdosestudie: Data er begrenset til én studie. Etter gjentatte doser på 500 mg to ganger daglig i 7 dager hos pediatriske pasienter, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) redusert med henholdsvis ca 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Ettersom dosen titreres individuelt basert på glykemisk kontroll, er dette av begrenset klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Povidon K90

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol 4000

Fargestoffet titandioksid (E171)

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)

PVC aluminium-blister med 20, 30, 60, 90, 120, 180 og 300 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-tablettbeholder med LDPE-lokk eller PP-lokk og tørkemiddel med 100 og 200 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)

15-10914

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2017
Dato for siste fornyelse: 23. august 2018

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023